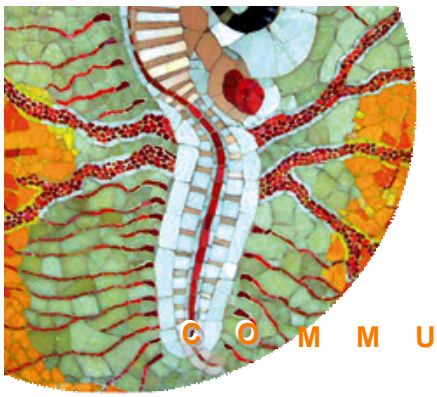


institutCurie

10 octobre 2008

C O M M U N I Q U E D E S Y N T H E S E

Ouverture du pôle international de recherche « Biologie du développement et Cancer »

Un nouveau pont entre recherche et médecine à l'Institut Curie

Inauguré le 13 octobre 2008 par Madame Valérie Pécresse, Ministre de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, le pôle Biologie du développement et Cancer marque une nouvelle étape de la politique scientifique et médicale ambitieuse de l'Institut Curie.

En associant biologie du développement et cancérologie, l'Institut Curie élargit son champ de recherche et renforce son approche interdisciplinaire tout en confortant son rôle de leader.

L'ouverture du pôle Biologie du développement et Cancer marque une nouvelle étape dans le déploiement de la recherche à l'Institut Curie avec un accroissement important de l'activité scientifique. Comme l'explique Claude Huriet, Président de l'Institut Curie « *le partage des savoir-faire, en favorisant les interfaces et les alliances prometteuses, et en attirant les meilleures compétences internationales,* ***enrichit les connaissances sur le cancer et contribue à créer un contexte favorable à l'innovation thérapeutique***. »

Ce pôle d'excellence vient compléter le dispositif de recherche pluridisciplinaire actuel de l'Institut Curie et offre la possibilité, avec l'Hôpital, d'explorer les liens entre biologie, génétique du développement et médecine, afin de mieux comprendre les cancers et de mettre au point des thérapies innovantes.

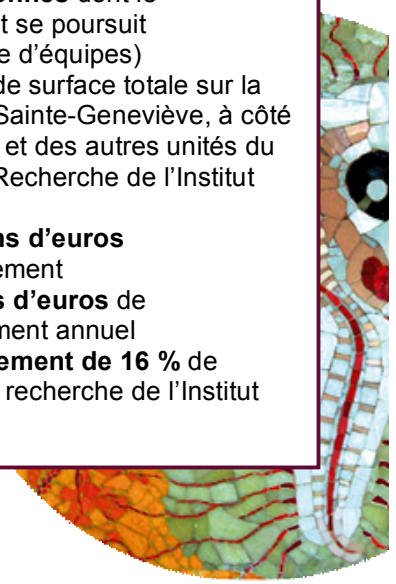
Explorer les liens entre cellules souches et cancer…

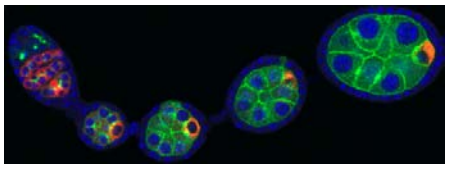
Comme le souligne le Pr Daniel Louvard, directeur du Centre de Recherche de l'Institut Curie et directeur de recherche de classe exceptionnelle au CNRS, « *le développement d'une cellule-œuf, ayant les propriétés d'une cellule souche, est* ***une "image miroir" de la transformation tumorale, un miroir certes quelque peu déformant, mais qui permet de mieux comprendre comment naissent les cancers***. »

Grâce à ce nouveau pont entre biologie et médecine, les chercheurs peuvent étudier la cellule tumorale sous un nouvel angle et réduire d'autant les inconnus quant à son origine et sa formation pour trouver des moyens de l'éradiquer. « *Grâce à des modèles expérimentaux pertinents, la biologie du développement dispose d'atouts importants pour étudier la fonction des gènes et les effets des mutations, mais également pour identifier de nouvelles cibles et concevoir des substances thérapeutiques capables de restaurer un fonctionnement cellulaire normal.* » explique Daniel Louvard.

Chiffres clés

- **100 personnes** dont le recrutement se poursuit (une dizaine d'équipes)
- **3 225 m²** de surface totale sur la Montagne Sainte-Geneviève, à côté de l'Hôpital et des autres unités du Centre de Recherche de l'Institut Curie
- **26 millions d'euros** d'investissement
- **9 millions d'euros** de fonctionnement annuel
- **Accroissement de 16 %** de l'activité de recherche de l'Institut Curie





Fervent initiateur du rapprochement entre médecine et biologie du développement, le Pr Spyros Artavanis-Tsakonas, professeur au Collège de France et à la Harvard Medical School, prend la direction de la nouvelle unité mixte de recherche « Génétique et biologie du développement » associant le CNRS, l'Inserm et l'Institut Curie.

… pour mettre au point les thérapies de demain

Si la logique des thématiques scientifiques complémentaires développées à l'Institut Curie justifie à elle seule l'implantation d'un pôle Biologie du développement et Cancer, c'est **la logique du transfert des connaissances vers l'hôpital** qui a été décisive dans sa mise en place. Ce pôle constitue une nouvelle étape de la montée en puissance du transfert, entamée depuis plusieurs années. « *L'Hôpital offre en effet à ce pôle la possibilité d'établir, de cultiver et d'explorer les liens avec la médecine en particulier dans les* ***cancers de l'enfant.*** » souligne le Pr Pierre Bey, directeur de l'Hôpital de l'Institut Curie.

La création d'un centre d'excellence en biologie du développement est pour l'Institut Curie une étape majeure, dont l'objectif est de créer un contexte propice à l'innovation **dont les malades puissent bénéficier le plus rapidement possible**.

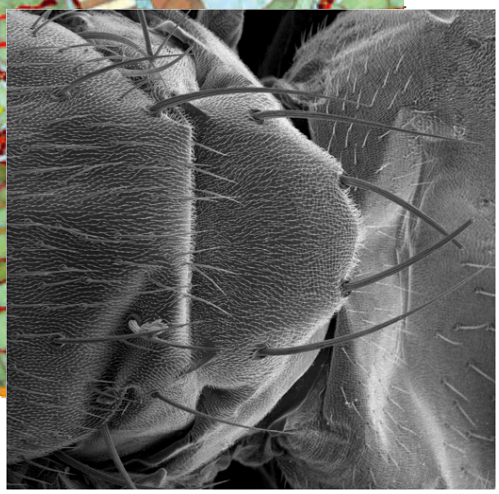
Financement

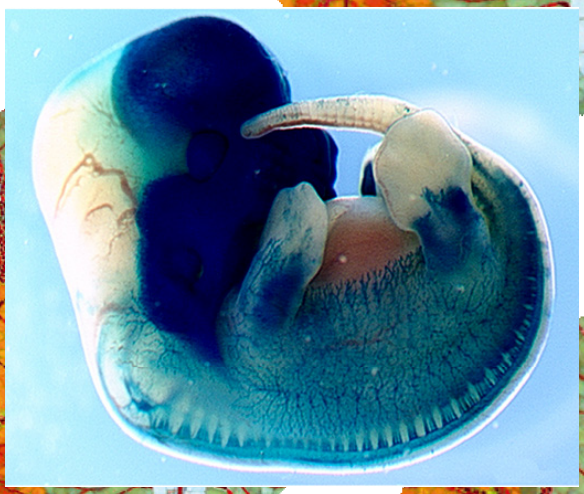
Le coût total de l'implantation de ce nouveau pôle est de **26 M€**, soit **19 M€ pour la construction et 7 M€ pour son équipement initial.**

Ce projet a été pris en charge par l'Institut Curie sur un terrain mis à disposition par l'université Pierre et Marie Curie.

Il a été rendu possible grâce au **soutien marqué du ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche qui a permis de réunir 11,5 M€** et aux **subventions des partenaires de recherche** (CNRS, INCa, Inserm) à hauteur de 2 M€. C'est par ailleurs grâce à la **générosité publique** pour **près de 12 M€** que l'Institut Curie a pu compléter la construction de ce pôle**.**

En année pleine, le coût de fonctionnement du pôle est estimé à **9 M€**. Il sera assuré par l'Institut Curie, avec le soutien du ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, et en partenariat avec le CNRS et l'Inserm.





Mosaïque, embryon de poulet, réalisée par Nelly Vandel, 1958
© T. Pietri – J.-B. Chabrier – G. Mirey – M. Balakireva – J.-R. Huynh

L'Institut Curie est une fondation privée associant **le plus grand Centre de Recherche Français en cancérologie et un Hôpital de pointe, pionnier dans de nombreux traitements,** référent pour les cancers du sein, les tumeurs de l'enfant et de l'adolescent et les tumeurs de l'œil, et assurant la diffusion d'innovations médicales aux niveaux national et international.

Fondé en 1909 sur un modèle conçu par Marie Curie et toujours d'avant-garde, « de la recherche fondamentale aux soins innovants », l'Institut Curie rassemble plus de **2 000 chercheurs, médecins et soignants mobilisés autour d'une même ambition : prendre le cancer de vitesse.**

Institut Curie 26 rue d'Ulm 75005 Paris **www.curie.fr**

Contacts presse :

Catherine Goupillon-Senghor	Tél. 01 56 24 55 23	catherine.goupillon-senghor@curie.fr
Céline Giustranti	Tél. 01 56 24 55 24	celine.giustranti@curie.fr
Cécile Charré	Tél. 01 56 24 55 26	cecile.charre@curie.fr

Images libres de droit, disponibles sur http://phototheque.curie.fr

OUVERTURE DU PÔLE BIOLOGIE DU DÉVELOPPEMENT ET CANCER

10 octobre 2008

dossier de presse

institutCurie
Ensemble, prenons le cancer de vitesse.

Les intervenants

Pr Claude Huriet
Président de l'Institut Curie

Professeur à la Faculté de médecine de Nancy, chef du Service de néphrologie du Centre Hospitalier Universitaire de Nancy, Claude Huriet a, en 1970, créé le Centre d'hémodialyse de Nancy où il a réalisé les premières transplantations rénales.
Président de l'Institut Curie depuis 2001, il a été sénateur de Meurthe-et-Moselle (1983-2001), membre du Comité Consultatif National d'Ethique pour les Sciences de la Vie et de la Santé (1995-2001). Il est, par ailleurs depuis 1996, vice-président de la Fédération Hospitalière de France.
Claude Huriet, dont le nom est associé à la loi relative à la protection des personnes se prêtant à des recherches bio-médicales et aux lois dites de bioéthique, a conduit depuis 1983 de nombreux travaux parlementaires liés aux questions de santé, de recherche biomédicale et de sécurité sanitaire.
Nommé président de l'Office National d'Indemnisation des Accidents Médicaux (ONIAM) en mai 2002, puis conseiller d'Etat en juillet de la même année, Claude Huriet a rejoint le comité international de bioéthique de l'UNESCO en avril 2004.
En novembre 2004, le Pr Huriet a été nommé pour un an président du Cancéropôle Ile-de-France initié quelques mois plus tôt par l'Institut Curie, l'Institut Gustave-Roussy, l'AP-HP et l'Institut universitaire d'hématologie de l'hôpital Saint-Louis (Paris).

Pr Paul Nurse
Prix Nobel de médecine 2001, Président de la Rockefeller University à New York (Etats-Unis) et Président du Conseil Scientifique international de l'Institut Curie

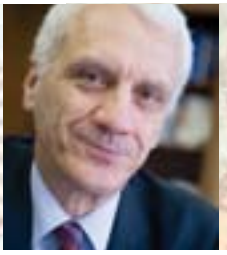
Docteur ès-biologie, le Pr Paul Nurse, est nommé en 1988, chef du département de Microbiologie de l'université d'Oxford. En 1993, il rejoint l'Imperial Cancer Research Fund (ICRF), en tant que directeur de recherche, puis à partir de 1996, en tant que directeur général.
En 2001, il est lauréat du Prix Nobel de médecine avec Leland H. Hartwell, et R. Timothy Hunt pour leurs travaux sur les régulateurs du cycle cellulaire.
En 2002, il est nommé chef exécutif de Cancer Research UK., puis en 2003, président de la Rockfeller University à New-York où il dirige également l'Anderson Center for Cancer Research.
En 2007, il succède au Pr Howard Green, professeur de biologie cellulaire à la Harvard Medical School (Etats-Unis), à la tête du Conseil Scientifique de l'Institut Curie dont il était membre depuis 1999.

Pr Daniel Louvard
Directeur du Centre de Recherche de l'Institut Curie, Vice-président du Conseil scientifique international de l'Institut National du Cancer et membre de l'Académie des Sciences

Docteur ès-Sciences Physiques, Daniel Louvard est depuis 1990, professeur associé à l'Institut Pasteur. Nommé directeur de recherche au CNRS en 1986, il a rejoint en 1982 l'Institut Pasteur. Depuis 1993, Daniel Louvard est directeur du Centre de Recherche de l'Institut Curie. Nommé vice-président de la Commission d'orientation sur la lutte contre le cancer en septembre 2002, puis en 2003 membre du Comité permanent d'orientation de la Mission interministérielle de lutte contre le cancer, il est depuis 2005, vice-Président du Conseil scientifique international de l'Institut National du Cancer.
En 2003, il a été élu membre de l'Académie des Sciences.

Pr Spyros Artavanis-Tsakonas
Professeur au collège de France, Professeur à la Harvard Medical School et Directeur de l'Unité « Génétique et biologie du développement » CNRS/Inserm/Institut Curie

Docteur ès-biologie, Spyros Artvanis-Tsakonas est nommé en 1989, professeur au département de Biologie de l'Université de Yale. De 1991 à 1996, il est directeur du programme « neurobiologie du développement » dans cette même université où il dirigera aussi en 1996 la division des sciences biologiques. En 1999, il devient titulaire de la chaire K. Isselbacher - C.P. Schwarz au département de Biologie cellulaire de la Harvard Medical School et de la chaire de Génétique et Biologie du développement au Collège de France, mais aussi directeur du programme de Biologie du Développement et Cancer au Cancer Center du Massachusetts General Hospital de Boston (Etats- Unis), fonction qu'il quittera en 2007.



Pr Pierre Bey
Directeur de l'Hôpital de l'Institut Curie, Professeur de cancérologie

Radiothérapeute, il a participé aux activités pluridisciplinaires du centre de Nancy (notamment en urologie, pédiatrie, neurologie, sarcome des parties molles...), au développement de la radiothérapie conformationnelle et à la mise en œuvre de la modulation d'intensité en radiothérapie.
Professeur de cancérologie-radiothérapie, Pierre Bey a été secrétaire général de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer de 1996 à 2000, et expert oncologue radiothérapeute auprès de la CNAM et du ministère de la Santé.

La biologie du développement prend son envol à l'Institut Curie

S'appuyant sur un siècle de découvertes et de soins innovants, l'Institut Curie est résolument tourné vers le futur avec pour objectif : **prendre le cancer de vitesse.**
L'ouverture du pôle Biologie du développement et Cancer marque une nouvelle étape dans le déploiement de la recherche à l'Institut Curie : ce pôle va constituer **un accroissement important de l'activité de recherche** et une source de nouvelles découvertes, mais aussi et surtout un nouveau défi pour l'Institut Curie.
En associant la biologie du développement à la cancérologie, l'Institut Curie élargit son champ de recherche et établit de nouvelles passerelles entre disciplines.
Grâce à ce nouveau pont entre biologie et médecine, les chercheurs peuvent étudier la cellule tumorale sous un nouvel angle, et réduire d'autant les inconnus quant à son origine et sa formation, pour trouver les moyens de l'éradiquer.
L'Institut Curie renforce ainsi son approche interdisciplinaire tout en confortant son rôle de leader en cancérologie.

Chiffres clés

- **100 personnes** dont le recrutement se poursuit (une dizaine d'équipes)
- **3 225 m²** de surface totale sur la Montagne Sainte-Geneviève, à côté de l'Hôpital et des autres unités du Centre de Recherche de l'Institut Curie
- **26 millions d'euros** d'investissement
- **19 millions d'euros** pour la construction du bâtiment
- **7 millions d'euros** pour l'équipement
- **9 millions d'euros** de fonctionnement annuel
- **Accroissement de 16 %** de l'activité de recherche de l'Institut Curie.

Une nouvelle étape pour la recherche en cancérologie à l'Institut Curie

L'Institut Curie est un **lieu propice et adapté à la rencontre des disciplines**, cela fait partie de sa culture depuis sa création en 1909. L'Institut Curie possède en effet une longue histoire d'échanges entre chercheurs d'horizons différents et médecins, ce qui lui a permis depuis un siècle et lui permet encore aujourd'hui d'ouvrir la voie à la recherche de demain.
Pour franchir cette nouvelle étape, il a fallu toute la pugnacité et la volonté du Pr Daniel Louvard, directeur du Centre de Recherche de l'Institut Curie depuis 1993, pour faire accepter l'idée que « *la biologie du développement est le chaînon manquant entre l'homme et le gène* » et faire ainsi la preuve de l'intérêt indéniable de la biologie du développement pour la recherche en cancérologie. Impulsée en 1998, cette réflexion a progressivement mûri dans les esprits, au sein de l'Institut Curie mais aussi dans les institutions partenaires.
Maintenant opérationnel, ce pôle d'excellence complète le dispositif de recherche pluridisciplinaire actuel de l'Institut

Curie et offre la possibilité, avec l'Hôpital, d'explorer les liens entre biologie, génétique du développement et médecine, afin de mieux comprendre les cancers et de mettre au point des thérapies innovantes.
Si la logique des thématiques scientifiques complémentaires développées à l'Institut Curie justifie à elle seule l'implantation d'un pôle Biologie du développement et Cancer, **la logique du transfert des connaissances vers l'hôpital** a été décisive dans sa mise en place.
La transversalité des axes de recherche, des objectifs et des structures est en effet la condition indispensable pour irriguer rapidement les divers champs cliniques explorés par les médecins et les soignants de l'Institut Curie.
La création de ce pôle vient compléter un dispositif de recherche déjà très étoffé : *biologie cellulaire, immunothérapie, génétique et oncogenèse, épigénétique et génotoxicologie, pharmacochimie, physicochimie du vivant, mécanismes moléculaires et oncogenèse, imagerie cellulaire et moléculaire, biologie des systèmes*.
Elle constitue une étape complémentaire à la montée en puissance du transfert, entamée depuis plusieurs années. L'Hôpital offre en outre à ce pôle la possibilité d'établir, de cultiver et d'explorer les liens avec la médecine en particulier dans les **cancers de l'enfant** (voir « Cancers de l'enfant et biologie du développement : des liens étroits » page 9).
La création d'un centre d'excellence en biologie du développement est pour l'Institut Curie une étape majeure de sa politique scientifique et médicale, dont l'objectif est de créer un **contexte propice à l'innovation dont les malades puissent bénéficier le plus rapidement possible**.

Une discipline incontournable pour l'étude des cellules

Au fil des années, la biologie du développement s'est révélée comme une discipline incontournable pour les progrès de la connaissance des cellules en général et des cellules tumorales en particulier. Si associer la biologie du développement à la recherche sur le cancer peut à priori paraître étonnant, c'est qu'au-delà des divergences, de **nombreux points communs existent entre le développement d'un embryon et le développement tumoral** (voir « La biologie du développement ou le chaînon manquant entre le gène et l'homme » page 11).
Ces disciplines ont donc beaucoup à apprendre l'une de l'autre : le partage des savoir-faire en favorisant les interfaces et les alliances à fort potentiel, et en attirant les meilleures compétences, enrichit progressivement les connaissances sur le cancer et assure l'essor de nouvelles thérapeutiques.
La biologie du développement dresse ainsi un **nouveau pont entre la cellule et l'homme**. Elle permet d'extrapoler les découvertes faites sur la cellule à l'échelle d'un organisme entier mais aussi d'observer ces évènements chez les drosophiles ou les poissons zèbres pour les « approcher » dans toute leur complexité.
Comme le rappelait le Pr Spyros Artavanis-Tsakonas en avril 2001 lors de sa leçon inaugurale marquant son accession à la chaire de biologie et génétique du développement au Collège de France, « le principe de la conservation a fait des systèmes modèles – ces objets ésotériques et abscons des travaux de génétique et de biologie du développement – des modèles de la maladie chez l'homme. Il y a manifestement un rapport entre la biologie du développement et la médecine, même si le langage qui pourrait permettre un dialogue constructif n'est pas encore tout à fait défini. »
Depuis ce premier cours au Collège de France, le rapprochement entre la biologie du développement et la médecine n'a cessé de progresser et, en prenant la direction du nouveau pôle Biologie du développement et Cancer, Spyros Artavanis-Tsakonas devrait encore participer à réduire la distance entre ces deux disciplines.

Un pôle attractif pour des scientifiques étrangers et stimulant pour des collaborations internationales ambitieuses

L'Institut Curie inscrit sa démarche et son action au cœur de multiples collaborations.
Avec ce pôle, de nouvelles synergies sont mises en œuvre entre les chercheurs et les médecins de l'Institut Curie, mais aussi avec de nombreuses autres équipes au niveau national.
Ce projet a d'ores et déjà reçu le soutien des pouvoirs publics et des organismes de recherche nationaux.
Par ailleurs, un projet d'une telle dimension ne saurait se construire sans d'importantes collaborations avec la communauté scientifique internationale. Ces interactions contribueront à la qualité et à la réussite de ce programme ambitieux.
Le pôle accueille **une nouvelle unité mixte associant le CNRS, l'Inserm et l'Institut Curie** qui rassemblera à terme **10 à 15 équipes de recherche** (voir « Les équipes et thématiques de recherche » page 15).
Si un appel d'offre a d'ores et déjà permis de recruter les premières équipes, le recrutement se poursuit au niveau international pour faire de ce pôle un lieu d'excellence de la recherche française, générateur d'impulsion pour l'en-

Plus d'un siècle d'émulation scientifique

Le début du XX[e] siècle marque un tournant majeur dans l'histoire de la Montagne Sainte-Geneviève. Après l'inauguration toute récente des locaux de la Nouvelle Sorbonne, l'Université de Paris et la ville de Paris acquièrent un vaste terrain appartenant à la congrégation des Dames de Saint-Michel, en 1906.
Pendant trente ans, cette friche va se transformer en un chantier permanent d'où surgiront de nombreux instituts de recherche : l'Institut du Radium (1914) et les bâtiments de la future Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Paris (1920), l'Institut Henri Poincaré (1928) et enfin, l'Institut de Biologie Physico-Chimique (1930).
La physionomie originale de la recherche publique en France doit beaucoup à cette concentration d'établissements et aux liens qui unissent leurs directeurs. Le savant isolé fait place au chercheur travaillant en équipe. En 1939, la création du Centre national de la recherche scientifique (CNRS) entérine cette évolution.
Les institutions de la Montagne Sainte-Geneviève résonnent encore des débats scientifiques, sociaux et politiques du siècle dernier. Elles gardent en mémoire les carrières intellectuelles et morales des acteurs-phares. Elles demeurent des points d'ancrage et de référence de la communauté scientifique contemporaine.

semble de la recherche de l'Institut Curie et celle de la Montagne Sainte-Geneviève.
Etroitement associé au projet depuis sa genèse, le **Pr Spyros Artavanis-Tsakonas** a souhaité prendre la direction du pôle mais aussi créer une équipe de recherche pour y poursuivre ses travaux sur le gène Notch. Cœur d'un important réseau de signalisation à l'intérieur des cellules, cet acteur clé du développement est devenu l'un des incontournables de la cancérogenèse.
L'intégration d'équipes déjà présentes à l'Institut Curie, celle d'Edith Heard et celle de Yohanns Bellaïche, permet de leur donner des moyens supplémentaires pour poursuivre leurs travaux dans des conditions adaptées et avec une synergie propice aux découvertes.
Deux jeunes équipes, celle de Maria-Elena Torres Padilla et celle de Jean-René Huynh, sont également intégrées au pôle.
Ces recrutements s'inscrivent dans la stratégie du Pr Daniel Louvard de promouvoir les jeunes scientifiques depuis son arrivée à la tête de la recherche. Le Centre de Recherche de l'Institut Curie offre en effet un cadre stimulant et favorable à l'épanouissement des jeunes chercheurs en facilitant leur mobilité et leur responsabilité. Un statut indépendant, tant scientifique que financier, est accordé pour cinq ans à de jeunes équipes que l'on encourage ensuite à créer leur propre unité à l'Institut Curie ou dans d'autres établissements.
Facteur d'émulation et d'innovation, cette « pépinière » contribue à l'excellence de la recherche, tout en favorisant le retour de chercheurs français de l'étranger et l'essaimage de groupes prometteurs au niveau national.

Le nouveau bâtiment accueille par ailleurs d'**autres structures de recherche** : l'unité mixte de recherche Inserm/Ecole des Mines/Institut Curie « Cancer et génome : bioinformatique, biostatistiques et épidémiologie d'un système complexe », ainsi que la plate-forme de protéomique (voir « Des disciplines transversales réunies dans le nouveau pôle » page 22).

Cancers de l'enfant et biologie du développement : des liens étroits

Les cancers de l'enfant devraient être les tous premiers bénéficiaires du rapprochement entre médecine et biologie du développement. Ces cancers présentent des caractéristiques propres, ne se retrouvant pas dans les tumeurs de l'adulte : formation au niveau d'organes ou de tissus en développement, tissus tumoraux ayant de fortes ressemblances avec les tissus embryonnaires, arrêts spontanés de croissance des tumeurs…

Chez les enfants, une tumeur maligne peut même être composée de plusieurs types de tissus, évoquant la possibilité que des cellules souches pluripotentes soient à leur origine.

Et comme si ces constats ne suffisaient pas au rapprochement entre les pédiatres, les oncologues et les biologistes du développement, les mécanismes cellulaires à l'origine des malformations semblent aussi engagés dans le développement d'un cancer.

Malformations congénitales et cancers de l'enfant

Les enfants ayant des malformations congénitales présentent un risque plus élevé, que la population générale, de développer des cancers. **Et l'implication de gènes du développement dans de nombreuses tumeurs pédiatriques** n'est plus à démontrer : les gènes participant à la formation du médulloblastome (cancer de la région postérieure de l'encéphale), du néphroblastome (cancer du rein) et du neuroblastome (tumeur du système nerveux périphérique) participent respectivement, au développement du cervelet, des reins et de la crête neurale chez l'embryon.

Les malformations congénitales apparaissent durant l'embryogenèse. Ces anomalies irréversibles de la conformation d'un tissu, d'un organe ou d'une partie plus étendue de l'organisme chez l'enfant, sont dues à des erreurs survenant très souvent au niveau des gènes « architectes ».

Ces gènes interviennent tout au long du développement embryonnaire pour assurer la formation harmonieuse des tissus et des organes dans l'espace. Ils contrôlent la prolifération cellulaire, les interactions entre cellules embryonnaires et

les échanges d'informations à l'intérieur de ces cellules ; ils supervisent les processus de mobilité cellulaire, comme la migration des cellules partant ébaucher de nouveaux organes… Sorte de « contrôleurs qualité », ils informent les cellules embryonnaires sur le lieu où elles se trouvent, leur stade de différenciation et le lieu où elles doivent se rendre pour remplir leur fonction.

La moindre erreur dans l'un de ces processus assurant le développement harmonieux de l'embryon entraînent des malformations chez l'enfant.

Les défauts à l'origine de ces malformations touchent des mécanismes essentiels et selon toute vraisemblance peuvent avoir aussi des répercussions comme le développement d'un cancer.

Les cancers de l'enfant en chiffres

Quoique peu fréquents (1 % des cancers), les cancers pédiatriques restent dans les pays développés **la deuxième cause de mortalité** chez les enfants de 1 à 15 ans.
1 800 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année en France chez les moins de 18 ans, dont 30 % de leucémies et 70 % de tumeurs solides de grande hétérogénéité (plus de 40 sous-types).

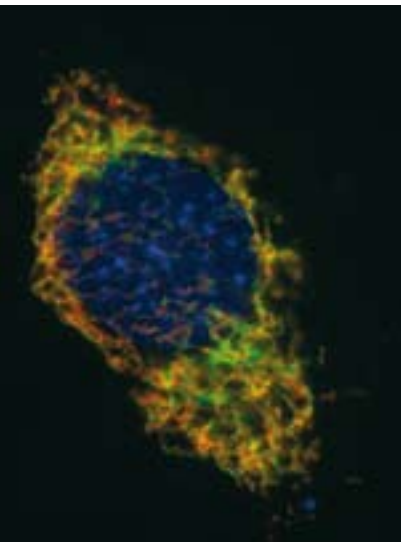
Le neuroblastome : une illustration du lien entre développement et cancer

Le neuroblastome, tumeur solide la plus fréquente chez le jeune enfant, se développe à partir de petites cellules rondes dérivées de la crête neurale, une région de l'embryon. A un moment de l'embryogenèse, les cellules de cette crête migrent dans l'embryon pour coloniser les différents tissus tout en acquérant les caractères spécifiques aux cellules du système nerveux : elles se spécialisent progressivement pour former le système nerveux.

Dans quelques rares cas, le neuroblastome est associé à un syndrome congénital malformatif affectant les cellules dérivées de la crête neurale, tels que la maladie de Hirschsprung[1] ou le syndrome d'Ondine[2].

Le neuroblastome peut se développer dans des cellules de la crête neurale déjà plus ou moins « avancées » dans le chemin de la différenciation (spécialisation). En outre, la transformation tumorale se traduit généralement pas une régression de la différenciation : les cellules oublient progressivement les spécificités pour lesquelles elles avaient été programmées.

L'équipe d'**Olivier Delattre à l'Institut Curie**, étudie, notamment, le stade de spécialisation des cellules dans le neuroblastome. Elle constate que plus les cellules du neuroblastome perdent leurs caractéristiques, plus la tumeur est de mauvais pronostic.



Par ailleurs, cette même équipe a montré que la région du chromosome 1 souvent concernée par les réarrangements à l'origine du neuroblastome abrite deux types de gènes[3]. Les premiers joueraient un rôle dans la spécialisation des cellules neurales. Les seconds interviendraient dans le contrôle du cycle cellulaire et de l'apoptose, sorte de mort cellulaire programmée permettant d'éliminer entre autres les cellules tumorales porteuses de trop de lésions.

Il montre en outre que les gènes participant au développement de la crête neurale sont mutés dans les cellules du neuroblastome. Ce qui confirme l'existence du parallèle entre les mécanismes du développement d'un embryon et ceux de la formation d'un cancer.

La création d'un pôle entièrement dédié à la biologie du développement devrait permettre de mieux comprendre les tumeurs pédiatriques mais aussi les tumeurs de l'adulte. D'un point de vue génétique, les tumeurs pédiatriques sont « plus simples » que les tumeurs de l'adulte car elles impliquent moins d'évènements. Pour certaines de ces tumeurs, des « signatures » génétiques ont même été identifiées. Les tumeurs pédiatriques sont ainsi des modèles génétiques en cancérogenèse.

A titre d'exemple, le premier gène suppresseur de tumeur décrit a été le gène Rb1 pour le rôle majeur qu'il joue dans l'oncogenèse du rétinoblastome, tumeur maligne de la rétine du jeune enfant, mais aussi dans la survenue de bien d'autres cancers, y compris chez l'adulte.

Outre l'objectif de mieux comprendre l'oncogenèse de ces cancers de l'enfant, l'élucidation des liens entre leur survenue et les mécanismes biologiques du développement pourrait ainsi contribuer à mieux comprendre la cancérogenèse des tumeurs de l'adulte.

Le rapprochement entre les pédiatres, les oncologues et les biologistes du développement offre un terrain favorable aux échanges et à l'enrichissement mutuel, terrain idéal pour faire progresser les connaissances mais aussi apporter un nouvel éclairage sur la cancérogenèse.

Mais ce rapprochement va bien au-delà car il semble évident aujourd'hui que **certaines voies de signalisations participant à la cancérogenèse chez l'adulte ou l'enfant correspondent souvent à la réactivation anormale de voies physiologiquement mises en jeu lors du développement embryonnaire.**

[1] L'une des plus fréquentes malformations du tube digestif avec environ 1 cas pour 5 000 naissances qui se manifeste essentiellement chez les nouveau-nés entre 3 et 5 mois. Cette pathologie atteint le côlon (gros intestin), la dernière partie du côlon, précédant le rectum, ou le rectum (segment situé entre le côlon et l'anus) et se caractérise par une paralysie intestinale, diffuse ou localisée.

[2] Maladie rare dont l'incidence est estimée à environ 1 pour 200 000 naissances, le syndrome d'Ondine est une maladie caractérisée par l'absence de contrôle central de la respiration et une atteinte diffuse du système nerveux autonome.

[3] « Gene expression profiling of 1p35-36 genes in neuroblastoma. » I. Janoueix-Lerosey, E. Novikov, M. Monteiro, N. Gruel, G. Schleiermacher, B. Loriod, C. Nguyen, O. Delattre. *Oncogene*. 5 Août 2004, vol. 23(35), p. 5912-5922.

La biologie du développement ou le chaînon manquant entre le gène et l'homme

Grâce à des modèles expérimentaux pertinents, la biologie du développement dispose d'atouts importants pour étudier les fonctions des gènes et les effets des mutations, mais également pour identifier de nouvelles cibles et concevoir des substances thérapeutiques capables de restaurer un fonctionnement cellulaire normal.
La biologie du développement est une approche incontournable pour répondre aux questions de la biologie intégrative – domaine de la biologie qui intéresse l'organisme vivant dans sa totalité – et pour aller à la « rencontre » de la médecine, tout particulièrement de la cancérologie.
En créant des synergies entre biologie cellulaire, génétique humaine et médecine, le pôle Biologie du développement et Cancer de l'Institut Curie deviendra **un instrument indispensable de l'innovation en cancérologie**.

Des modèles expérimentaux pertinents...

La biologie du développement permet d'étudier à l'échelle d'un organisme simple, mais multicellulaire, des mécanismes observés au niveau cellulaire, voire génétique, en cancérologie. Ainsi, de simples organismes comme les mouches du vinaigre ou des poissons zèbres sont des outils pertinents pour l'étude de la biologie et des pathologies humaines. Ne posant pas de problème au niveau éthique, ces systèmes ont en plus l'avantage d'avoir un génome connu et relativement simple, mais aussi de se développer rapidement.
Ces modèles simplifient et accélèrent l'étude des gènes et de leurs produits, les protéines. Ces dernières régissent l'organisation de la machinerie cellulaire, des tissus et de l'organisme dans son entier ; elles ont été extraordinairement conservées au fil de l'évolution. Les processus biologiques auxquels participent les protéines sont identiques dans toutes les espèces.
60 % des gènes pathologiques de l'homme auraient même des homologues chez la mouche.
Cette fidèle conservation est, là encore, un formidable atout pour les étudier dans des modèles animaux.

Quelques exemples de petites bêtes...

La drosophile, plus connue sous le nom de « mouche du vinaigre » est un incontournable des laboratoires de biologie depuis une centaine d'année. Avec ses six pattes et ses deux ailes, cet insecte habitué à voleter autour des fruits trop mûrs présente de nombreux avantages : il est doté d'un petit nombre de gènes, connus, facilement manipulables et dont certains sont même très proches de ceux de l'homme. Son embryon se développe très rapidement (21h) ; c'est donc un outil idéal pour tester l'influence d'un gène « muté » ou étranger et détecter immédiatement sans ambiguïté toute altération dans le programme génétique.
Il y aussi **le xénope**, une petite grenouille originaire d'Afrique du Sud. Cet amphibien a une vie essentiellement aquatique et se satisfait d'un simple aquarium. Cette grenouille pond plusieurs centaines d'œufs à la fois, d'une taille de 1 à 2 mm ; leur nombre et leur taille facilitent les manipulations.
Autre modèle du développement, le **zebrafish**, un poisson natif d'Asie de 2,5 à 4 cm de long qui possède l'avantage de se reproduire rapidement et fréquemment. Ses œufs transparents se développent en deux jours, facilitant d'autant leur étude.

… Pour comprendre le mode d'emploi du génome

La biologie du développement fournit les bases méthodologiques à l'étude de la fonction des gènes et de leur rôle physiologique et offre une approche unique pour appréhender, voire assister en direct aux actions dirigées par ces gènes. Cette discipline est inhérente à l'entrée dans l'ère de la post-génomique.

Les modèles expérimentaux comme les poissons zèbres et les drosophiles dont les embryons se développent très rapidement, permettent de tester l'influence d'un gène « anormal » ou étranger.

Toute altération dans leur programme génétique peut être immédiatement détectée sans ambiguïté. Les études sur les cellules tumorales ont d'ores et déjà permis de mettre en évidence le rôle de certains gènes. **Avec les modèles expérimentaux de la biologie du développement, les chercheurs pourront observer *in vivo* l'effet de ces gènes et de leurs mutations**. Dans la cellule, les gènes n'agissent jamais seuls. Ils fonctionnent sous formes de réseaux vastes et compliqués.

La biologie du développement permet d'accéder à la connaissance du « mode d'emploi » du génome. Découvrir les gènes en amont ou en aval d'un gène défaillant dans un processus tumoral est essentiel pour trouver les moyens de remettre la cellule dans le droit chemin. Ces modèles expérimentaux sont des outils idéaux pour valider, améliorer et identifier de nouvelles cibles thérapeutiques.

Du jeu des ressemblances et des différences

Au cours du développement d'un embryon, les mécanismes cellulaires essentiels se mettent en place et interviennent pour assurer le bon fonctionnement d'un organisme. Or ce sont généralement ces mécanismes cruciaux qui participent à la transformation des cellules en cellules tumorales. " *Décortiquer les mécanismes du développement embryonnaire, c'est observer des règles cellulaires que le tissu cancéreux ne sait plus suivre* " souligne le Pr Daniel Louvard, directeur du Centre de Recherche.

Le développement de la cellule œuf, ayant les propriétés d'une cellule souche totipotente, est une véritable « image miroir » de la transformation tumorale, un miroir certes quelque peu déformant, mais qui permet de mieux comprendre comment naissent les cancers.

Ces cellules, après de nombreuses divisions, se différencieront en de nombreux types cellulaires spécialisés pour former les tissus et les organes. Ces derniers abritent des cellules multipotentes capables de réparer les tissus au cours de la vie adulte, ou encore, en accumulant des mutations, être à l'origine des tumeurs (cellules souches tumorales).

Issues d'une cellule œuf unique, les cellules embryonnaires se divisent à un rythme soutenu, prolifèrent, se spécialisent : progressivement, elles perdent leur statut de cellules pluripotentes et apprennent à remplir leurs fonctions : certaines deviennent des cellules nerveuses, d'autres des cellules musculaires ou sanguines… Elles se déplacent au sein de l'embryon et se regroupent en organes, tout cela en harmonie complète avec leur environnement.

Les cellules tumorales font de même mais dans l'anarchie la plus totale. Proliférant sans cesse, elles se divisent sans jamais mourir. Elles ne communiquent plus avec leur environnement, n'entretiennent plus de relation de bon voisinage avec les cellules saines proches. Certaines cellules cancéreuses perdent leur capacité d'adhésion avec leurs voisines, se déplacent et vont même jusqu'à s'échapper de la tumeur d'origine pour former des métastases.

Quoi qu'il en soit les mécanismes mis en jeu, à bon ou à mauvais escient, sont les mêmes et leur compréhension lors du développement embryonnaire ne peut qu'aider à mieux comprendre leur dérèglement dans les tumeurs.

« Image miroir » des gènes

Au cours des vingt dernières années, les recherches ont montré que quantité de gènes et de protéines qui interviennent

dans le développement embryonnaire, que ce soit chez la mouche ou l'homme, peuvent être impliqués dans l'apparition de tumeurs. C'est notamment le cas des **gènes** « **architectes** » qui interviennent tout au long du développement embryonnaire et assurent la formation harmonieuse des tissus et des organes dans l'espace.

Conservés durant l'évolution, ces gènes contrôlent la prolifération cellulaire, les interactions entre cellules, les échanges d'informations à l'intérieur de ces cellules et la migration cellulaire.

Grâce à ce contrôle génétique, les cellules embryonnaires « savent » précisément ce qu'elles doivent faire. Après avoir supervisé le développement embryonnaire, ces gènes ne restent pas « muets » pendant la vie adulte : ils continuent à assurer le bon fonctionnement des cellules.

Mais ces « agents doubles » peuvent trahir et devenir des acteurs de premier plan du développement tumoral. Mutés, les gènes « architectes » se transforment en **oncogènes** ou en gènes **suppresseurs de tumeurs**. Ainsi, les cellules tumorales ne réparent plus leurs erreurs, prolifèrent sans contrôle, perdent la capacité de mourir et de percevoir correctement leur environnement, soit le processus inverse des cellules embryonnaires.

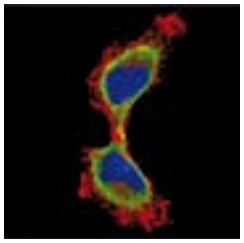
« Bien » se diviser

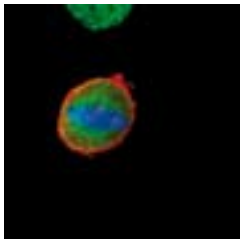
Les cellules embryonnaires se divisent pour donner naissance aux multiples cellules qui formeront l'organisme tout comme les premières cellules tumorales, suite à leur multiplication, sont à l'origine de la masse cancéreuse. Le plus souvent lors de leur division, les cellules embryonnaires ne se scindent pas en deux cellules identiques : tout l'art consiste à engendrer des cellules possédant des caractéristiques propres pour que progressivement les cellules se différencient. Cette asymétrie est essentielle pendant le développement de l'embryon car elle permet de générer les cellules distinctes, bases des futurs organes, mais aussi à tous les stades de la vie, car chez l'adulte aussi, les cellules souches doivent pouvoir se scinder en une cellule spécialisée et une autre cellule souche pour maintenir le stock.

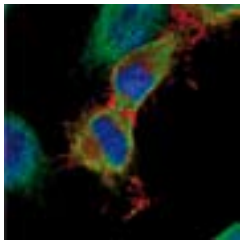
Des erreurs dans l'asymétrie des divisions constituent d'ailleurs l'une des étapes clés de la transformation d'une cellule en cellule tumorale. L'équipe de Yohanns Bellaïche qui va rejoindre le pôle de Biologie du développement et Cancer a montré que le gène suppresseur de tumeur Lgl participe à la localisation spécifique de certains composants au sein de la cellule, ce qui en fait un élément indispensable pour créer une division asymétrique[4].

Cellules souches et cancers

Les cellules souches présentes chez l'adulte participent au **renouvellement des quelques centaines de milliards de cellules** qui meurent dans notre organisme chaque jour. En se divisant, une cellule souche donne une cellule spécialisée qui va aller régénérer le tissu concerné et une nouvelle cellule souche pour maintenir le stock.







Le rôle des cellules souches est de plus en plus souvent évoqué dans le développement des cancers. Compte tenu de la rapidité de renouvellement dans certains tissus – par exemple, 3 à 5 jours pour l'épithélium intestinal –, les altérations survenant dans les cellules déjà différenciées ont peu de probabilité de donner naissance à des cellules tumorales. Les altérations touchant les cellules souches ou les cellules progénitrices – cellules au tout premier stade de la différenciation – pourraient être les principales responsables du développement d'une tumeur.

En outre, il semblerait qu'une tumeur soit d'autant plus agressive que ces cellules sont indifférenciées.

Les altérations des cellules tumorales pourraient même les conduire sur le chemin de la « dé-différenciation » : progressivement, elles deviennent « paresseuses » et ne remplissent donc pas leur fonction. Comprendre ce cheminement inverse nécessite de connaître les étapes de différenciation des cellules embryonnaires qui repose en grande partie par la mise en place de facteurs épigénétiques.

Par ailleurs, l'étude de la réponse des cellules souches ou des cellules progénitrices aux chimiothérapies pourrait aussi permettre de comprendre certaines récidives constatées. Alors que la masse tumorale a disparu après la chimiothérapie, les médecins observent parfois une rechute du patient. Elle pourrait s'expliquer par la présence de cellules progénitrices tumorales résiduelles n'ayant pas été éliminées par le traitement et qui donne lieu à une nouvelle tumeur. En dé-

[4] « Lethal Giant Larvae Controls the Localization of Notch-Signaling Regulators Numb, Neuralized, and Sanpodo in Drosophila Sensory-Organ Precursor Cells. » J. Langevin, R. Le Borgne, F. Rosenfeld, M. Gho, F. Schweisguth, Y. Bellaïche. *Curr. Biol.* 24 mai 2005, vol. 15(10), p. 955-962.

veloppant des marqueurs spécifiques, les cellules souches pourront être isolées et étudiées dans l'objectif de mettre au point des traitements adaptés.

Quand la signalisation entre cellule est défaillante...

Pour croître harmonieusement, les cellules d'un embryon communiquent sans cesse entre elles. Elles reçoivent de leurs consœurs ou du milieu extérieur, des directives, le plus souvent sous forme de molécules qui se fixent à leur surface et déclenchent toute une cascade de protéines intracellulaires. Ces signaux permettent aux cellules de déterminer leur position et leur rôle dans l'organisme. Ils sont indispensables à la prolifération, à la différenciation, à la morphologie et à la mobilité des cellules.

La signalisation cellulaire est un système extrêmement bien rodé et la moindre défaillance peut conduire à la catastrophe : si l'une des cellules échappe aux mécanismes de surveillance, elle peut alors proliférer de façon anarchique, en faisant la « sourde oreille » aux ordres venus de son environnement.

Cette « surdité » des cellules peut être à l'origine d'anomalies du développement embryonnaire et, à l'âge adulte, du développement d'un cancer. La mutation ou la surexpression de certains gènes de signalisation, par exemple dans les voies « Notch », « Wnt » ou « Hedgehog » ont d'ores et déjà été impliquées dans la transformation des cellules tumorales.

Se nourrir, priorité commune

Pour assurer l'essor de l'embryon, les cellules fabriquent de nouveaux vaisseaux grâce à un mécanisme qui porte le nom d'**angiogenèse**. Ils transportent l'oxygène et les éléments nutritifs nécessaires au développement des tissus et des organes. Or, pour survivre et continuer à croître, une tumeur a aussi besoin d'oxygène et de nutriments ; elle est donc obligée de former son propre réseau de microvaisseaux sanguins. A cette fin, elle « attire » des vaisseaux sanguins et en fabrique même pour pouvoir se nourrir.

S'unir et se désunir

A un moment donné du développement, certaines cellules doivent quitter leur place pour aller former de nouveaux tissus ou organes. Puis une fois arrivées à bon port, elles s'unissent à nouveau à leurs voisines grâce à des protéines dites d'adhésion. Sorte de « colle cellulaire », ces protéines permettent aux cellules d'un même tissu de se reconnaître entre elles et de rester littéralement scellées les unes aux autres.

Or certains gènes suppresseurs de tumeurs identifiés codent pour des protéines d'adhésion. Leur mutation entraîne la fabrication d'une protéine qui n'est plus fonctionnelle et les cellules peuvent alors rompre les amarres avec leur tissu d'origine : chez l'embryon, on assiste alors à un développement anormal ; dans une tumeur, les cellules peuvent alors disséminer et former des métastases.

Les équipes et thématiques de recherche

Les voies de signalisation du gène Notch et leurs conséquences sur la prolifération cellulaire et l'oncogenèse

Equipe dirigée par Spyros Artavanis-Tsakonas, directeur de l'Unité « Génétique et biologie du développement » CNRS/Inserm/Institut Curie

Le professeur Spyros Artavanis-Tsakonas a été directeur du programme de Biologie du développement et Cancer au Cancer Center du Massachusetts General Hospital de Boston (Etats-Unis) et titulaire de la chaire K. Isselbacher - C.P. Schwarz au Département de Biologie cellulaire de la Harvard Medical School (Boston, Etats-Unis). Il est actuellement titulaire de la chaire de Génétique et Biologie du développement au Collège de France.

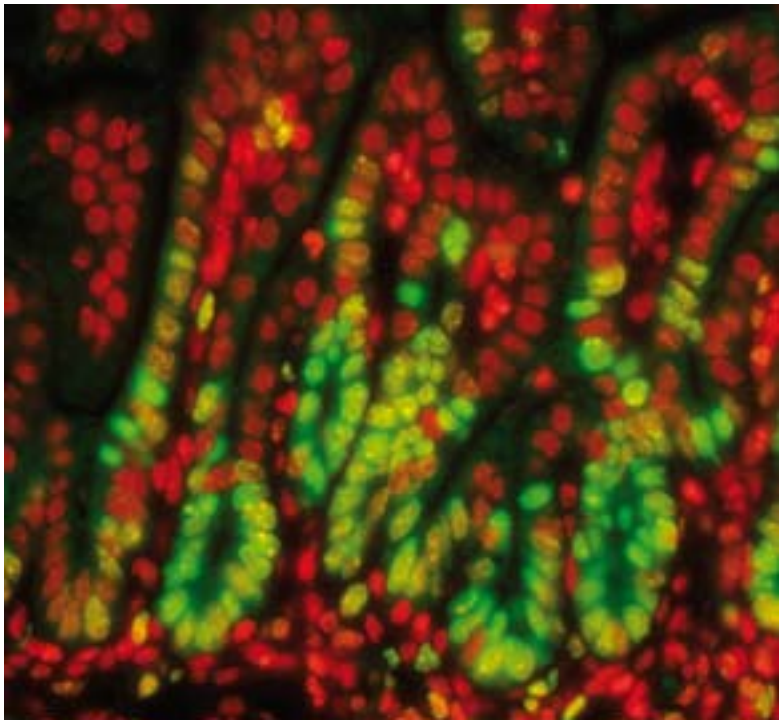
Même si Notch a été l'un des premiers gènes – à la fin des années trente – dont l'impact sur le développement de la drosophile a été décrit, son mécanisme et ses fonctions ne sont pas encore entièrement élucidés.

Le gène Notch est au cœur d'un important réseau de signalisation à l'intérieur des cellules. Cette voie de signalisation est essentielle au développement de tous les tissus quelque que soit l'organisme ; elle est aussi connue pour son rôle dans la différenciation lors du développement embryonnaire.

Le gène Notch fonctionne comme un « interrupteur » qui passe d'un état à un autre : tantôt allumé, tantôt éteint. Allumé, il déclenche une cascade de réactions à l'intérieur de la cellule qui aboutit à l'action souhaitée.

Des anomalies dans cette voie de signalisation sont impliquées dans des situations pathologiques et **le rôle du gène Notch en cancérogenèse** est de plus en plus souvent évoqué. Généralement décrit comme un oncogène, Notch pourrait même devenir une cible thérapeutique dès plus intéressante.

L'équipe de Spyros Artavanis-Tsakonas va donc explorer le fonctionnement et les implications de cette voie de signalisation grâce à des modèles animaux. En effet, ce gène aux rôles clés est extrêmement bien conservé entre les espèces.



Les preuves s'accumulent pour montrer que la synergie entre la voie de signalisation Notch et d'autres gènes peuvent avoir des conséquences importantes sur la cancérogenèse. Mais ces relations sont extrêmement complexes et changeantes puisque, dans le cancer de la peau, Notch n'agit pas comme un oncogène, mais comme un gène suppresseur de tumeur.

Notch et les tumeurs mammaires

Grâce à des modèles animaux dans lesquels le gène Notch peut être contrôlé (activé ou désactivé) dans la glande mammaire, l'équipe de Spyros Artavanis-Tsakonas étudiera les mutations qui participent avec l'activation de Notch à la transformation tumorale. L'un de leur objectif sera de rechercher les liens entre l'accumulation des premières erreurs dans la voie Notch et l'apparition d'un cancer agressif. Ils s'intéresseront notamment au gène TSA 1, dont le rôle dans ce cheminement a déjà été évoqué.

La drosophile sera, quant à elle, un outil de choix pour étudier les gènes qui agissent de concert avec Notch pour modifier la capacité proliférative des cellules et induire la cancérogenèse. L'influence de tout un panel de gène sur la voie de

signalisation dépendant de Notch pourra être testée.
Ces recherches devraient permettre d'identifier de nouveaux acteurs de la cancérogenèse et donc d'éventuelles cibles pour rétablir les dysfonctionnements de la voie Notch.

Quand est-il du rôle des cellules souches en cancérogenèse?

La voie de signalisation Notch participe à la différenciation des cellules dans différents tissus. A ce titre, Notch assure le maintien de l'équilibre entre les cellules souches et les cellules différenciées, essentiel au renouvellement de ce tissu, notamment dans la glande mammaire.
La collaboration entre le groupe de Spyros Artavanis-Tsakonas à Boston et l'équipe CNRS de Daniel Louvard à l'Institut Curie avait d'ailleurs mis en lumière le rôle indispensable de Notch dans le développement intestinal[5].
Les liens entre cancer et cellules souches se resserrent de plus en plus : **les cellules souches ou leurs proches cousines, les cellules progénitrices, semblent être le point de départ – du moins dans certains cancers – de la cancérogenèse**. En conséquence, les cancers contiendraient une minorité de cellules souches tumorales, qui, tant qu'elles ne sont pas détruites, assurent le renouvellement de la tumeur. Les traitements doivent donc prioritairement cibler ces cellules.
L'équipe de Spyros Artavanis-Tsakonas possède les outils pour mieux comprendre le rôle de Notch dans le maintien et la survie de ces cellules souches et trouver des solutions pour contrecarrer ce gène en bloquant le renouvellement des cellules tumorales.
Les voies d'exploration autour de Notch sont multiples : le recours a divers modèles animaux va permettre d'appréhender toute la complexité de la voie de signalisation centrée sur Notch. Ces travaux permettront d'améliorer les connaissances sur ce gène et son rôle en cancérogenèse. Ils sont inhérents à la découverte de nouvelles cibles thérapeutiques pour arrêter le développement tumoral.

[5] « Notch signals control the fate of immature progenitor cells in the intestine » S. Fre, M. Huyghe, P. Mourikis, S. Robine, D. Louvard, S. Artavanis-Tsakonas *Nature*, 16 juin, vol. 435, p. 964-968.

Epigénétique et instabilité du chromosome X

Equipe dirigée par Edith Heard, directeur de recherche au CNRS, directrice adjointe de l'unité « Génétique et biologie du développement » CNRS/Inserm/Institut Curie.

Edith Heard a été chef de l'équipe « Epigenèse et développement des mammifères » dans l'UMR 218 CNRS/Institut Curie. Depuis 2005, elle est membre de l'European Molecular Biology Organization (EMBO) ; elle a reçu le premier prix de la Fondation Schlumberger pour l'Education et la Recherche en 2005 et le prix Otto Mangold attribué par la Société allemande de biologie du développement (GfE) en 2007.

En plus de l'information codée par les gènes d'un individu, **les marques épigénétiques** peuvent être transmises de façon héréditaire : **sorte de clé de sol de la partition génétique, elles gouvernent la « lecture » de l'ADN à l'intérieur de la cellule**.
Les marques et facteurs épigénétiques sont au cœur du développement embryonnaire car au cours de ce processus, les cellules « évoluent » et se spécialisent en modifiant l'expression de leurs gènes. Cette information nouvellement acquise doit être transmissible afin de maintenir une identité précise : par exemple, les cellules de la peau restent des cellules de la peau et ne deviennent pas des cellules embryonnaires ou des cellules du cerveau grâce à la mémoire cellulaire que

les marques épigénétiques leur procurent. L'équipe d'Edith Heard étudie l'un des modèles les plus représentatifs de la régulation épigénétique de l'expression des gènes : l'inactivation d'un des chromosomes sexuels chez les mammifères femelles.

Le chromosome X ou comment rétablir la parité

Le chromosome Y qui caractérise les mâles est de petite taille et contient beaucoup moins de gènes que le chromosome X. Pour éviter une inégalité d'expression génétique, les femelles mammifères inactivent aléatoirement un des deux chromosomes X au cours de l'embryogenèse. Une fois établie, cette inactivation est maintenue de façon stable au cours des divisons cellulaire. **L'inactivation du chromosome X est un modèle de choix pour l'étude des changements d'expression des gènes lors de la différenciation cellulaire.**

L'équipe d'Edith Heard cherche à mieux comprendre comment s'opère le choix entre le chromosome X hérité du père et celui hérité de la mère lors de l'inactivation, puis comment est maintenue et transmise aux cellules filles cette information.

Cette équipe a d'ores et déjà montré chez l'embryon de souris que ce mécanisme est extrêmement dynamique[6]. En l'espace de quelques divisions cellulaires, le chromosome X paternel est inactivé (au stade 4 cellules), puis réactivé dans la masse cellulaire interne qui formera le futur embryon (au stade 64 cellules). Le chromosome X paternel des cellules extra-embryonnaires qui formeront le futur placenta demeure inactif. Un peu plus tard, l'inactivation au hasard, du chromosome X paternel ou maternel aura lieu dans chaque cellule de l'embryon et sera maintenue au cours des divisions cellulaires. C'est la première fois qu'une reprogrammation épigénétique d'un chromosome entier était mise en évidence à ce stade du développement.

Plus récemment, cette même équipe a découvert qu'une région chromosomique particulière, Xpr (X pairing region), permet l'appariement des deux chromosomes X au cours de la mise en place de l'inactivation aléatoire[7]. Cette région Xpr s'avère critique pour la mise en place d'interactions chromosomiques qui semble impliquée dans le déclenchement du processus d'inactivation.

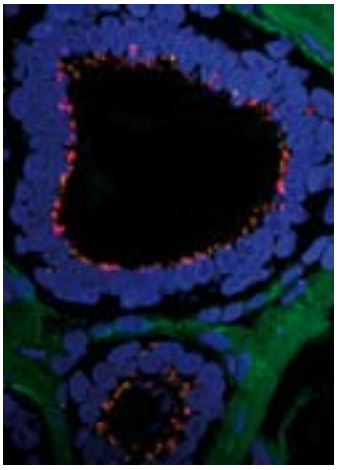
En rejoignant le pôle Biologie du développement et Cancer de l'Institut Curie, l'équipe d'Edith Heard va donc poursuivre l'étude du mécanisme d'inactivation du chromosome X.

Epigénétique et cancer

Ces travaux sur le maintien des marques épigénétiques éclairent également d'un jour nouveau les processus cellulaires de stabilité de l'expression des gènes. Or, les cellules tumorales se caractérisent par une perturbation importante de la lecture des gènes, en partie due à des modifications épigénétiques.

En collaboration avec les médecins de l'Institut Curie, l'équipe d'Edith Heard cherche à savoir **si des perturbations dans l'inactivation du chromosome X existent dans les cancers, et notamment dans les tumeurs mammaires**. Une première étude issue de cette collaboration a démontré que la perte du gène de prédisposition, BRCA1, n'affecte pas l'inactivité du chromosome X dans les tumeurs du sein[8] contrairement à ce qui avait été proposé. Néanmoins, une instabilité épigénétique du chromosome X inactif reste une possibilité dans certains types de cancer et les études pour explorer ce lien sont en cours.

L'étude de l'inactivation du chromosome X est emblématique de la biologie du développement. Les moyens mis en œuvre par la cellule pour contrôler l'expression des gènes présents sur le chromosome X doivent être proches des mécanismes de régulation du génome en général, et leur étude devrait permettre de mieux comprendre comment les erreurs dans la lecture des gènes surviennent dans les cellules tumorales.



[6] « Epigenetic Dynamics of Imprinted X Inactivation During Early Mouse Development » I. Okamoto, AP. Otte, C. David Allis, D. Reinberg, E. Heard *Science*, 11 décembre 2003, vol. 303, p.644-649.

[7] « Sensing X Chromosome Pairs Before X Inactivation via a Novel X-Pairing Region of the Xic » S. Augui, G. Filion, S. Huart, E. Nora, M. Guggiari, M. Maresca, A. F. Stewart, E. Heard *Science*, 7 décembre 2007, vol. 318, p. 1632-1636.

[8] « X Inactive-Specific Transcript RNA Coating and Genetic Instability of the X Chromosome in BRCA1 Breast Tumors. » A. Vincent-Salomon, C. Ganem-Elbaz, E. Manie,V. Raynal, X. Sastre-Garau, D. Stoppa-Lyonnet, MH. Stern, E. Heard *Cancer. Res*, 1er juin 2007, vol. 67, p. 5134-5140

La polarité cellulaire chez les drosophiles

Equipe dirigée par Yohanns Bellaïche, directeur de recherche au CNRS

Yohanns Bellaïche a été chef de l'équipe « Polarité cellulaire chez la drosophile » dans l'UMR 144 CNRS/Institut Curie. Il a reçu en 2002, la médaille de bronze du CNRS, et en 2006, le deuxième prix de la fondation Schlumberger pour l'Éducation et la Recherche. En 2008, Yohanns Bellaïche a été l'un des 300 jeunes chercheurs à travers l'Europe, sur les 9 000 ayant soumis un projet, à être sélectionné par le Conseil européen de la recherche pour recevoir un financement.

La plupart des cellules présentent une asymétrie. Cette irrégularité de forme et de composition contribue à leur fonction. Ainsi dans les tissus épithéliaux, les cellules possèdent une partie dite « en brosse » – la surface apicale[9] – qui optimise la surface d'échange avec l'extérieur. Les cellules doivent donc respecter un sens bien déterminé. **Cette polarité cellulaire permet de gérer le flux d'informations entre l'extérieur et l'intérieur, de contrôler le passage de diverses substances (eau, ions, nutriments...) entre les compartiments et de filtrer les molécules à transporter, par exemple, vers les vaisseaux sanguins.**

Cette polarité assure aussi la diversité cellulaire au cours du développement de l'embryon et de la vie adulte. L'axe de polarité détermine la manière dont la cellule mère se sépare, et si deux cellules filles différentes apparaissent, il s'agit d'une division asymétrique. Dans l'embryon, la division asymétrique donne naissance à des types cellulaires variés qui composent les organes. De même, une cellule souche adulte donne naissance à une cellule spécialisée et à une nouvelle cellule souche assurant la conservation de ce type cellulaire indispensable tout au long de la vie.

Plongée dans la polarité cellulaire

L'équipe de Yohanns Bellaïche s'intéresse aux **mécanismes assurant la polarité des cellules aussi bien pendant les divisions asymétriques que dans les tissus épithéliaux chez les drosophiles**. Leur objectif est bien sûr de décortiquer les mécanismes moléculaires qui sous-tendent la polarisation cellulaire, mais aussi d'analyser ce processus de l'échelle de la molécule unique à l'échelle du tissu afin d'en obtenir une vision intégrée.

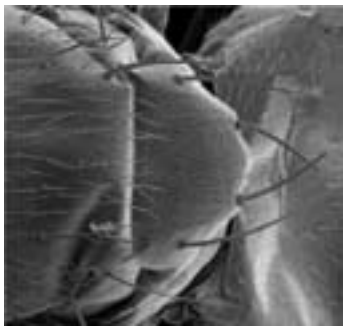
Afin de comprendre les mécanismes moléculaires contrôlant la polarité cellulaire, l'équipe utilise la fantastique panoplie d'outils génétiques disponibles dans le modèle d'étude « drosophile ». Ainsi, ils peuvent identifier rapidement et mieux comprendre la fonction de molécules ou d'association de molécules tels que les complexes PAR, le complexe cadhérine/caténine et la voie de signalisation Fz. D'une part, l'équipe de Yohanns Bellaïche a montré que la protéine Ric8 joue un rôle clé dans le positionnement de l'axe de polarité dans les cellules de drosophile[10]. D'autre part, cette équipe a mis en évidence que le complexe exocyste, un transporteur assurant la distribution des protéines vers la membrane cellulaire, est un acteur indispensable au transport de la cadhérine, jusqu'au site de jonction avec la cellule voisine[11]. La cadhérine y retrouve deux autres protéines tout aussi essentielles à la cohésion cellulaire. Ainsi réunies, ces « colles » assurent l'adhésion entre les cellules épithéliales. Leur travail n'est pas achevé et l'équipe va continuer à rechercher les acteurs qui interagissent avec ces complexes et leur fonction précise, mais aussi déterminer leur localisation et les moyens par lesquels ils régulent la polarité.

Pour comprendre les mécanismes de polarisation cellulaire

[9] La surface apicale des cellules épithéliales est composée d'environ un millier de microvillosités d'une épaisseur de 0,2 µm et d'une longueur de 1 µm, ce qui multiplie par 20 la surface en contact avec l'extérieur.

[10] « Drosophila Ric-8 regulates Galphai cortical localization to promote Galphai-dependent planar orientation of the mitotic spindle during asymmetric cell division. » N. David, C. Martin, M. Segalen, F. Rosenfeld, F. Schweisguth, Y. Bellaïche. *Nat. Cell. Biol.* Novembre 2005, Vol. 7, p. 1083-1090

[11] « Drosophila exocyst components Sec5, Sec6, and Sec15 regulate DE-Cadherin trafficking from recycling endosomes to the plasma membrane. » J. Langevin, M. Morgan, JB. Sibarita, S. Aresta, M. Murthy, T. Schwarz, J. Camonis, Y. Bellaïche. *Dev. Cell.* septembre 2005 Sep, vol. 9, p. 355-376.



il est essentiel de déterminer comment les molécules se déplacent au sein des cellules. En collaboration avec Maxime Dahan de l'Ecole Normale Supérieure, cette équipe a mis au point une nouvelle technique de microscopie leur permettant de suivre *in vivo* les mouvements d'une molécule unique lors des divisions asymétriques. Ainsi, ils espèrent mieux comprendre quels sont les « chemins » empruntés par les protéines pour passer d'une distribution homogène à une répartition asymétrique et comment s'organisent les divers compartiments cellulaires.

Afin de pouvoir intégrer leurs connaissances des mécanismes de polarisation à l'échelle du tissu, l'équipe a cherché à mieux comprendre l'impact de la polarisation sur la morphogenèse du tissu, les divisions cellulaires, les réarrangements entre cellules et leur mort par apoptose. Pour cela, ils travaillent en étroite collaboration avec Francois Graner et Sébastien Courty, deux physiciens, avec lesquels ils ont pu montrer l'utilité d'un nouvel outil mathématique permettant de décrire et de comprendre les processus morphogenèse épithéliale.

Les travaux de cette équipe feront progresser les connaissances sur les mécanismes contrôlant la répartition des molécules à l'intérieur des cellules, les cascades de protéines assurant la polarité cellulaire, les processus gouvernant la formation des nouveaux organes chez l'embryon et leur morphogenèse à l'âge adulte. Leurs études reposent sur des méthodologies innovantes alliant nouvelles technologies et interdisciplinarité.

Les mécanismes de polarisation cellulaire sont très altérés dans les cellules tumorales qui n'adhèrent plus correctement entre elles ou n'acquièrent plus un type cellulaire différencié au cours des divisions des cellules souches. Ainsi, lorsque des cellules tumorales ne « collent » plus entre elles, elles peuvent se déplacer et envahir d'autres tissus pour former des métastases. L'équipe de Yohanns Bellaïche devrait participer à **élucider le fonctionnement de la cellule saine afin de mieux comprendre l'origine des dérégulations à l'origine des pathologies tumorales**.

Rôle de la chromatine dans le développement de l'embryon de souris

Equipe dirigée par Maria-Elena Torres-Padilla, chargée de recherche à l'Inserm

Après sa thèse à l'Institut Pasteur, Maria-Elena Torres-Padilla a effectué deux post-docs, le premier de 2002 à 2006, dans le laboratoire de Magdalena Zernicka-Goetz au Wellcome Trust CR Institute of Cancer Research and Developmental Biology à l'université de Cambridge (Grande-Bretagne) et le second de 2006 à 2008, dans l'équipe de Laszlo Tora à l'Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (Illkirch, France).

Si toutes les cellules de notre organisme ont le même nombre de gènes, seul un certain nombre d'entre eux est activé dans une cellule donnée. En fonction du type cellulaire, certains gènes sont « verrouillés » afin d'empêcher leur expression. Cette subtilité permet à partir du même patrimoine génétique d'avoir des types cellulaires différents. **Lors des premières étapes du développement d'un embryon, les gènes passent par des états exprimés ou verrouillés en fonction des besoins**, ce qui assure une flexibilité permettant de former un organisme entier comportant de types cellulaires très divers.

Lire ou ne pas lire les gènes

Dans l'ovocyte, les gènes ne sont pas exprimés. Peu après sa fécondation, la cellule œuf doit donner naissance à l'ensemble des tissus et des organes du futur organisme. Cette spécialisation progressive des cellules se fait grâce à un jeu de verrouillage ou de déverrouillage de certains gènes.

Cette capacité à exprimer ou à réprimer le génome n'est pas portée par les gènes, mais par des facteurs épigénétiques. Il peut s'agir de modifications chimiques – fixation de groupements chimiques (méthyl, phosphate, acétyl) sur l'ADN et les histones – ou de l'organisation de l'ADN au cœur de la cellule. La double hélice d'ADN s'enroule dans un premier temps autour de protéines qui facilitent sa compaction, les histones, pour former des nucléosomes qui s'enchaînent comme dans un collier de perles. Ce collier se replie ensuite sur lui-même pour former une fibre, la chromatine.

Maria-Elena Torres-Padilla a montré que les facteurs épigénétiques pouvaient être modulés non seulement par des modifications chimiques des histones mais aussi par la distribution des variants d'histones. Ces histones produits tout au long du cycle cellulaire apportent donc des informations supplémentaires[12].

Chez l'embryon de souris, la première vague d'activation des gènes a lieu au stade 2 cellules. Maria-Elena Torres Padilla a mis en évidence que la protéine TIF1a module cette première phase de transcription pour un panel de gènes[13].

Chez la souris – et les mammifères en général –, les premiers signes de la différenciation cellulaire apparaissent dans le blastocyste : à ce stade du développement coexistent moins d'une centaine de cellules dont les cellules de la masse interne, des cellules souches embryonnaires qui donneront naissance à l'embryon proprement dit, et les cellules du trophectoderme, à l'origine du placenta. Seules les premières sont pluripotentes et donc susceptibles de produire n'importe quel type cellulaire ; les cellules du trophectoderme ont déjà commencé à se spécialiser.

Selon les travaux de Maria-Elena Torres Padilla, c'est une modification chimique sur l'un des histones qui détermine et distingue les cellules de la masse interne des cellules du trophectoderme[14]. Elle a ainsi découvert la marque épigénétique la plus précoce participant au développement des cellules pluripotentes de la masse interne.

Puis progressivement, les cellules souches embryonnaires se multiplient, « verrouillent » ou « déverrouillent » certains gènes, en répriment d'autres, acquièrent des propriétés spécifiques et migrent au sein de l'embryon pour former les différents tissus et organes.

L'équipe de Maria-Elena Torres Padilla va continuer à **explorer les premières étapes de la différenciation cellulaire dans l'embryon**. Ce mécanisme essentiel au bon développement du futur organisme repose sur la plasticité de la chromatine. Mais comment se mettent en place ces marques épigénétiques au tout début du développement et quelles sont les molécules participant au remodelage lors du verrouillage et déverrouillage des gènes restent des questions à élucider. Ces recherches apporteront de nouvelles connaissances sur les cellules souches, leur origine et leur fonctionnement.

Développement des cellules germinales : de la cellule souche à l'œuf chez la drosophile et le poisson zèbre

Equipe dirigée par Jean-René Huynh, chargé de recherche au CNRS

Jean-René Huynh a été chercheur dans l'équipe « Biologie du développement » de Jean-Antoine Lepesant dans l'UMR 7592 CNRS/Université Paris 6 et Paris 7 à l'Institut Jacques Monod. En 2007, Jean-René Huynh a reçu la médaille de bronze du CNRS.

Les cellules de la lignée germinale jouent un rôle fondamental pour la survie d'une espèce puisqu'elles sont les seules cellules à être transmises d'une génération à l'autre. Leur importance ne s'arrête cependant pas à la transmission de l'information génétique contenu dans le noyau des gamètes mâles et femelles. En effet, dans le cytoplasme de la cellule œuf (gamète femelle), la mère transmet également des informations cruciales au bon développement du futur organisme.

L'équipe de Jean-René Huynh s'intéresse à **la formation de la cellule œuf en étudiant les différentes étapes de l'ovogenèse allant de la cellule souche germinale à l'œuf mature**. **Comment à partir de la cellule œuf se développe un organisme complexe composé d'organes et de tissus, aussi différent que le cerveau, les yeux...** Non seulement la cellule initiale se multiplie pour donner naissance aux milliards de cellules qui composent un organisme, mais ces cellules doivent acquérir des identités différentes et s'organiser dans l'espace pour que s'édifie l'embryon.

De l'importance de la polarité

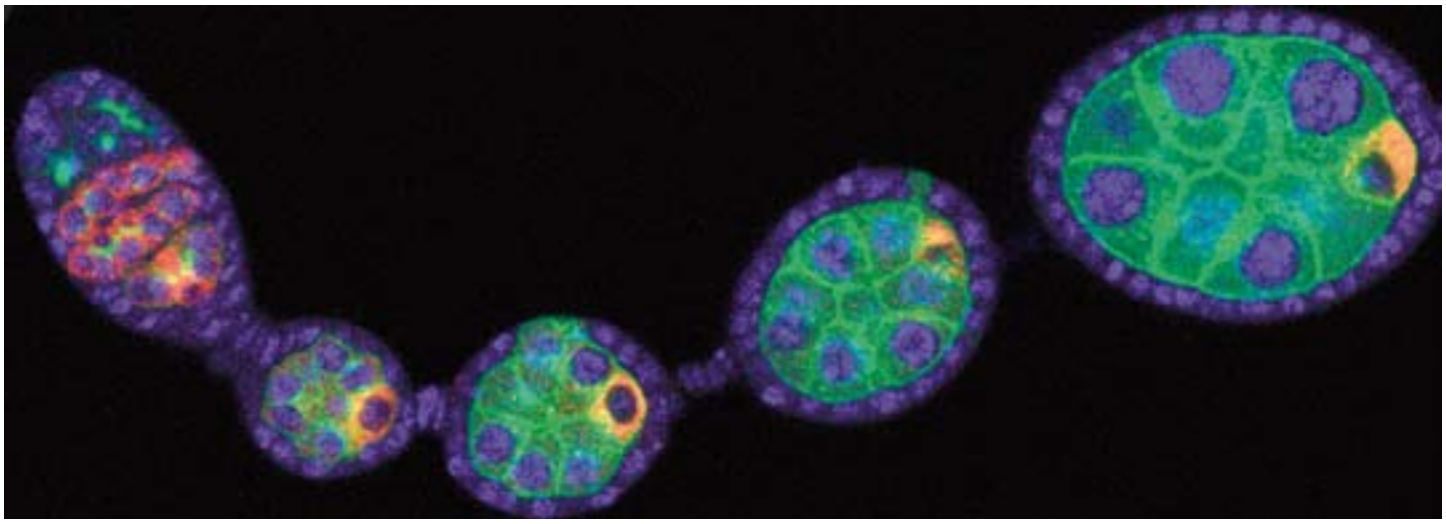
Cette diversité cellulaire rime avec polarité. Ce mécanisme permet de créer deux cellules distinctes à partir d'une cellule mère. Il est indispensable à tous les stades de la vie. Car chez l'adulte aussi, les cellules souches doivent pouvoir se scinder en une cellule spécialisée, chargée de renouveler le tissu concerné, et une nouvelle souche assurant le maintien du stock.

Et quand la polarité cellulaire est déréglée dans une cellule,

[12] « Dynamic distribution of the replacement histone variant H3.3 in the mouse oocyte and preimplantation embryos. » ME. Torres-Padilla, AJ. Bannister, PJ. Hurd, T. Kouzarides, M. Zernicka-Goetz. *Int. J. Dev. Biol.* 2006, vol. 50(5), P. 455-461.

[13] « Role of TIF1alpha as a modulator of embryonic transcription in the mouse zygote. » ME. Torres-Padilla, M. Zernicka-Goetz. *J. Cell. Biol.* 31 juillet 2006, vol. 174, o. 329-338.

[14] « Histone arginine methylation regulates pluripotency in the early mouse embryo. » ME. Torres-Padilla, DE. Parfitt, T. Kouzarides, M. Zernicka-Goetz. *Nature*. 11 Janvier 2007, vol. 445(7124), p. 214-218.



les conséquences peuvent être extrêmement fâcheuses. Les liens entre polarité cellulaire et transformation tumorale se resserrent de plus en plus. Plusieurs gènes identifiés comme suppresseur de tumeur ont été impliqués dans le maintien de la polarité et réciproquement. **La perte de polarité précèderait en outre la perte d'adhésion entre les cellules tumorales et donc le risque d'invasion tumorale.**

Chez de nombreux invertébrés et vertébrés, la cellule œuf possède déjà une polarité. C'est notamment le cas de la drosophile où les axes de développement – antéro-postérieur et dorso-ventral – de l'embryon sont présentes dans l'œuf. L'équipe de Jean-René Huynh étudie la mise en place de cette polarité pendant l'ovogenèse chez la drosophile.

Les premières étapes de la maturation du futur œuf, l'ovocyte, se passent dans le germarium. Tout d'abord une cellule souche se divise pour donner une nouvelle cellule souche et un cystoblaste ; puis ce dernier se divise, mais de manière incomplète, et ainsi de suite jusqu'à ce que 16 cellules soient reliées entre elles par des ponts et forment un cyste. L'ensemble de ces divisons est régi par une structure, le fusome : le cyste ainsi créé possède donc une symétrie. C'est au sein de ces 16 cellules que se trouvent l'ovocyte, qui, une fois fécondée, donnera naissance à la cellule œuf. Les autres cellules serviront à former les cellules nourricières.

Le premier signe de polarité de l'ovocyte apparaît « en fin de parcours » de l'ovocyte dans le germarium. Jean-René Huynh a montré que cette étape cruciale pour le devenir de l'embryon était gouvernée par les gènes PAR[15].

Ensuite, le follicule entoure l'ovocyte et les cellules nourricières pour former la chambre de l'œuf. L'ovocyte se positionne toujours au pôle postérieur de cette sphère en réponse à une répartition hétérogène de la molécule d'adhésion, E-Cadhérine. L'équipe de Jean-René Huynh a montré que cette répartition de l'E-cadhérine était régulée par le gène Talin[16] .

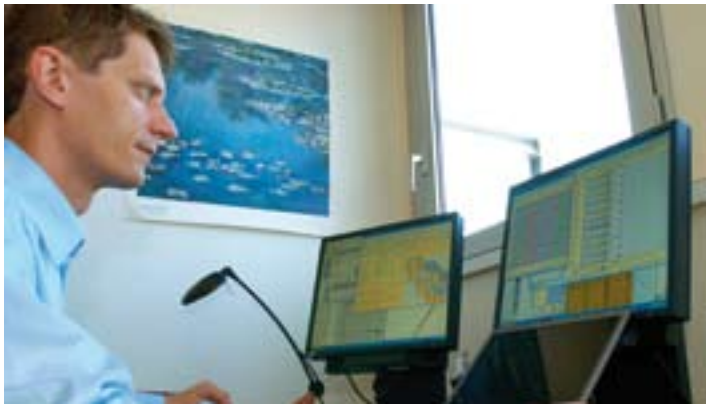
Pour continuer à élucider la mise en place de ce premier – et essentiel – axe de polarité dans l'ovocyte de drosophile, l'équipe de Jean-René Huynh développe un système qui permettra d'observer *in vitro* les différents compartiments du germanium mis en culture, ce qui serait une première. Parallèlement, les chercheurs mettent au point **de nouveaux outils pour suivre par microscopie confocale plusieurs protéines *in vivo* dans le germarium**. Ajoutées à ces approches, les techniques de biologie moléculaire et de génétique, et c'est un formidable voyage au cœur des premières étapes du développement de la cellule œuf de mouche qui sera proposé. Ces travaux devraient permettre de mieux comprendre comment l'ovocyte est sélectionné parmi un groupe de 16 cellules germinales partageant le même cytoplasme, et comment, ensuite, il devient polarisé puis se positionne au pôle postérieur du follicule.

L'étude de ces toutes premières étapes de l'ovogenèse de drosophile devrait permettre de découvrir de nouveaux gènes participant à la mise en place de la polarité cellulaire. Ensuite, le rôle de ces gènes dans la transformation des cellules en cellules tumorales pourra être étudié.

[15] « Bazooka and PAR-6 are required with PAR-1 for the maintenance of oocyte fate in Drosophila. »
JR. Huynh, M. Petronczki, JA. Knoblich, D. St Johnston. *Curr. Biol.* 5 juin 2001, vol. 11, p. 901-906.
« PAR-1 is required for the maintenance of oocyte fate in Drosophila. » JR. Huynh, JM. Shulman, R. Benton, D. St Johnston. *Development.* avril 2001 Apr, vol. 128, p. 1201-1209.

[16] « Integrin-independent repression of cadherin transcription by talin during axis formation in Drosophila ». IE. Bécam, G. Tanentzapf, JA. Lepesant, NH. Brown, JR. Huynh. *Nat. Cell. Biol.* Mai 2005, vol. 7, p. 510-516.

Des disciplines transversales réunies dans le nouveau pôle



L'essor de la bioinformatique

Depuis janvier 2008, l'équipe des bioinformaticiens dirigée par **Emmanuel Barillot** est devenue **l'unité « Cancer et génome : bioinformatique, biostatistiques et épidémiologie d'un système complexe »** associant l'Inserm, l'Ecole des Mines et l'Institut Curie. Cette unité regroupe, en plus du groupe d'Emmanuel Barillot, l'équipe de biostatisticiens de Bernard Asselain, l'équipe d'épidémiologistes de Nadine Andrieu, et le groupe de bioinformaticiens de Jean-Philippe Vert. Cette réorganisation, ajoutée à l'installation dans les nouveaux locaux du bâtiment de biologie du développement, va permettre à cette thématique, alliée indispensable de la biologie du 21e siècle, de poursuivre son essor au sein de l'Institut.

Une approche mathématique de la biologie

Historiquement, le service de Bioinformatique s'est développé autour d'une plate-forme dont le rôle est de concevoir et mettre en œuvre les outils mathématiques et informatiques nécessaires à l'analyse des données biologiques et cliniques. La bioinformatique répondait à l'accroissement considérable des volumes de données de biologie générées depuis le séquençage du génome. En effet, pour être exploité utilement, l'ensemble des résultats devait être analysé, comparé et archivé, ce qui nécessitait d'effectuer des milliards de calculs, d'où le recours aux compétences d'ingénieurs, de physiciens, de mathématiciens et de statisticiens, regroupés sous le nom de bioinformaticiens.

Désormais, parallèlement à la plate-forme de bioinformatique, l'unité développe ses propres sujets de recherche avec comme mission **de mettre au point des modèles mathématiques des tumeurs pour mieux comprendre leur progression et améliorer la prise en charge thérapeutique des patients atteints de cancer**. La bioinformatique est devenue une discipline à part entière, porteuses de nombreux espoirs pour éclairer des pans d'ombre de la biologie. Les deux dernières décennies ont été marquées en biologie par le développement de nouveaux modes d'analyse et de collecte de données qui permettent d'étudier de nouveaux aspects de la cellule normale ou tumorale, cœur névralgique de nombreux réseaux, plus complexes les uns que les autres, au sein desquels interagissent gènes et protéines. La bioinformatique doit permettre **d'extraire les informations pertinentes et de collecter les données exploitables dans cet imbroglio cellulaire**. Avec l'étroite collaboration des médecins et des biologistes, la bioinformatique intègre les données biologiques complexes et rend ainsi utilisables en pratique les technologies de pointe de la recherche. Concrètement cette discipline consiste à :

- **rassembler des informations biologiques et médicales** pertinentes en bases de données, qui constituent le socle de toute recherche biologique ou clinique.
- **développer des modèles mathématiques d'analyse** de ces données, en particulier pour comprendre comment les complexes réseaux d'interactions moléculaires expliquent la progression tumorale, et peuvent être contrôlés afin de stopper cette progression. On parle de biologie des systèmes du cancer.
- **mettre au point des outils statistiques** reliant profil génétique et cancer, qu'il s'agisse d'établir le risque de développer une tumeur ou de proposer des méthodes pronostiques ou diagnostiques aux cliniciens.

L'une des contributions les plus attendues de la bioinformatique concerne en effet l'établissement de la carte d'identité des tumeurs qui devraient avoir un impact majeur sur le diagnostic et le traitement des cancers.

Cette nouvelle unité est l'un des piliers du continuum entre la recherche fondamentale et la recherche appliquée, et à ce titre contribue à l'amélioration du diagnostic et du traitement des cancers.

Le renouveau des protéines

L'installation de la **plate-forme de Spectrométrie de masse-Protéomique** dirigée par **Damarys Loew** dans le bâtiment de biologie du développement va lui permettre d'acquérir une nouvelle dimension tant en termes d'espace que de technologie.
Ouverte en 2001, cette plate-forme a permis à l'Institut Curie d'entrer de plein pied dans **l'ère de la post-génomique**. Après le séquençage du génome humain, l'heure était à l'**analyse du produit des gènes, les protéines**. Or, un même gène peut détenir l'information utile à la fabrication de plusieurs protéines qui peuvent être fort similaires ou montrer des fonctionnalités très variées ; ces protéines peuvent se recombiner entre elles pour remplir leur fonction. Ces profils protéiques devraient révolutionner la perception du fonctionnement normal ou pathologique des cellules. L'analyse des protéines et des complexes de protéines occupent donc une place importante et exige des moyens humains et technologiques conséquents.
Le déménagement de la plate-forme de protéomique de l'Institut Curie s'accompagne de l'acquisition d'un spectromètre de masse, technologie de base à l'étude des protéines, de toute dernière génération.
Cette plate-forme aide les biologistes à identifier et à caractériser les protéines d'intérêts ainsi que les modifications post-traductionnelles. En s'étoffant, la plate-forme devrait apporter des réponses plus adaptées aux demandes des chercheurs de l'Institut Curie et des organismes de recherche voisins. Les protéines et surtout les complexes protéiques seront identifiés de plus en plus rapidement, ce qui constitue un gain de temps appréciable et permettra aux chercheurs de se focaliser ensuite sur l'étude de leur fonction et de leur mode d'action. A la clé, ce sont les mécanismes de fonctionnement intime des cellules normales et cancéreuses qui devraient peu à peu se dévoiler.

Une plate-forme à la pointe de la technologie

Parallèlement à cette installation, la plate-forme de Spectrométrie de masse-Protéomique en profite pour se renouveler technologiquement. Les deux spectromètres de masse dont elle disposait jusqu'à présent, seront remplacés par des modèles de nouvelle génération plus sensibles, très automatisés et d'autant plus efficaces.
Par ailleurs, la plate-forme va se doter d'un spectromètre de masse dernière génération. En effet, les demandes exprimées par les différentes équipes de l'Institut Curie ont évolué, soit du fait que les constituants majoritaires des complexes ont été identifiés et que des partenaires moins nombreux sont désormais recherchés, soit parce que l'apparition de nouvelles possibilités techniques a fait naître aussi de nouvelles exigences.
En acquérant le spectromètre de masse le plus performant actuellement disponible, la plate-forme va pouvoir répondre aux besoins des chercheurs qu'il s'agisse d'identifier des composés minoritaires, de quantifier sans marquage préalable des protéines, de repérer des modifications post-traductionnelles dans les protéines (notamment la phosphorylation), ou de repérer des liaisons covalentes.
Les protéines n'ont qu'à bien se tenir...

Financement : l'association de ressources privées et publiques

Construction et équipements

Le coût total de l'implantation de ce nouveau pôle est de **26 M€, soit 19 M€ pour la construction et 7 M€ pour son équipement initial**.
Ce projet a été pris en charge par l'Institut Curie sur un terrain mis à disposition par l'université Pierre et Marie Curie.

Il a été rendu possible grâce au **soutien marqué du ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche qui a permis de réunir 11,5 M€** d'une part, et aux **subventions des partenaires** de recherche (CNRS, INCa, Inserm) à hauteur de 2 M€ d'autre part. Et c'est grâce à la **générosité publique** que l'Institut Curie a pu compléter la construction de ce pôle, pour près de **12 M€**.

Fonctionnement

En année pleine, le coût de fonctionnement du pôle est estimé à **9 M€**. Il sera assuré par l'Institut Curie avec le soutien du ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, et en partenariat avec le CNRS et l'Inserm.

Les étapes majeures de la création du pôle Biologie du développement et Cancer

1998
Début de la réflexion des Prs Daniel Louvard et Spyros Artavanis-Tsakonas sur l'importance de la biologie du développement en cancérologie.

6 mars 2002
Soutien du conseil scientifique au projet du Pr Daniel Louvard de compléter le Centre de Recherche par un pôle Biologie du développement et Cancer.

4 décembre 2002
Accord du Conseil d'administration.

8 octobre 2003
Attribution du marché de Maîtrise d'œuvre.
Choix du cabinet d'architecte Aia.
Le verre et la pierre ont été retenus pour constituer les façades de l'édifice afin d'associer la tradition du campus et la modernité de la recherche.

6 décembre 2004
Obtention du permis de construire.

8 février 2005
Début des fouilles archéologiques.

25 octobre 2005
Signature du bail à construction entre l'université Pierre et Marie Curie et l'Institut Curie (sous condition suspensive).

19 janvier 2006
Icade est choisi comme assistant de Maîtrise d'ouvrage.

15 juin 2006
Lancement de l'appel d'offre international pour le recrutement des équipes de recherche.

30 juin 2006
Fin des fouilles archéologiques sur le site du futur bâtiment. Ces fouilles ont permis de mettre au jour un nouveau pan de l'histoire de Lutèce : un des premiers quartiers d'habitations de la ville antique. (voir annexe)

7-8 décembre 2006
Premier congrès international sur « Biologie du Développement et Cancer » à l'Institut Curie.

Juillet 2007
Fin du gros œuvre.

Fin 2007
Recrutement des premiers chefs d'équipes.

11 juillet 2008
Livraison du bâtiment.

Eté 2008
Equipements du bâtiment et installation des premières équipes.

Octobre 2008
Inauguration du bâtiment constitué de l'unité « Biologie et génétique du développement » mixte entre l'Institut Curie, le CNRS et l'Inserm, de l'unité « Cancer et génome : bioinformatique, biostatistiques et épidémiologie d'un système complexe » associant l'Institut Curie, l'Inserm, et l'Ecole des Mines et la plate-forme de Protéomique.

13 et 14 octobre 2008
Colloque inaugural « Génétique et biologie du développement : les fondamentaux du cancer ».

L'Institut Curie présente
Génétique et Biologie du Développement : les fondamentaux du cancer
PARIS 13 & 14 octobre 2008
Developmental Biology and Genetics: Bridges to cancer
Cellules souches
Régulation des gènes et Epigénétique
Développement et évolution
Morphogenèse et Oncogenèse
13 & 14 octobre 2008
colloque inaugural
developmental-biology-symposium.curie.fr
institut Curie

Annexe

Quand progrès riment avec histoire : un quartier de la Lutèce romaine découvert

Les fouilles préventives effectuées sur le site du futur bâtiment de Biologie du développement et Cancer ont permis de mettre au jour un nouveau pan de l'histoire de Lutèce : un des premiers quartiers d'habitations de la ville antique.
Les monuments de Lutèce s'étagent sur le versant nord de la Montagne Sainte-Geneviève avec, en haut, le forum (rue Soufflot) et ses thermes (rue Gay-Lussac), puis le théâtre (rue Racine), les thermes du Collège de France (rue des Écoles), plus bas les thermes de Cluny (boulevard Saint-Germain), enfin plus à l'est, l'amphithéâtre (rue Monge). En revanche, au sud, le sommet du plateau est exclusivement occupé par des maisons.

Une rue datant de l'empereur Auguste

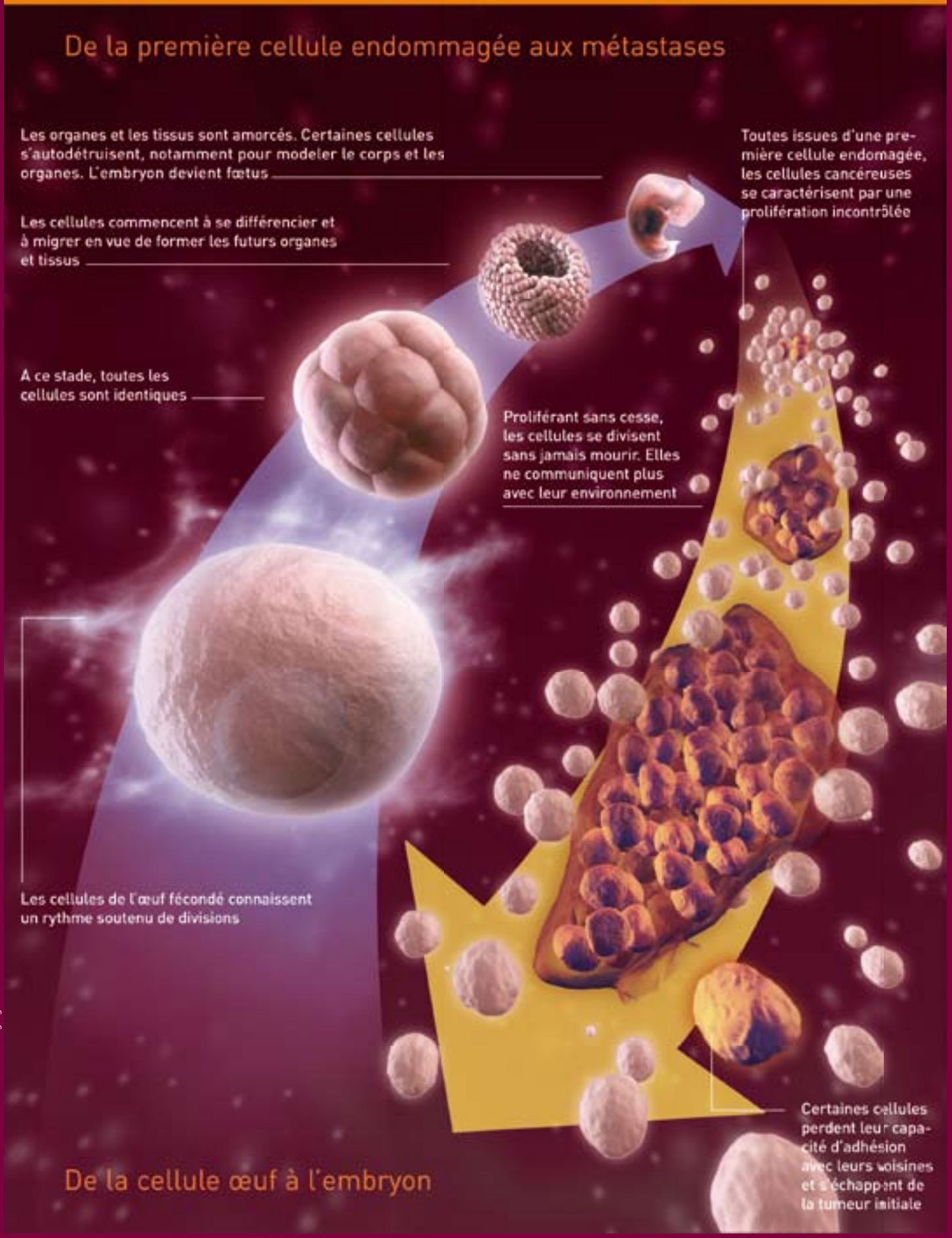
Les fouilles sur les fondations du futur bâtiment de Biologie du développement et Cancer ont révélé l'existence d'une rue romaine que l'on peut dater du règne d'Auguste (27 av. notre ère - 14 ap.). Sa création est précédée par une petite installation pionnière, toujours sous le règne d'Auguste, destinée sans doute à préparer le terrain avant la fondation de la ville romaine. L'un des objectifs de cette recherche est d'affiner la datation de cette toute première installation. Large de 6 m, la rue était bordée dès l'origine par des fossés. Par la suite elle a connu toute une série de recharges jusqu'à son abandon au IIIe siècle.
Légèrement bombée, elle est constituée de cailloutis ou d'empierrements. Les aménagements successifs se traduisent aussi par la constitution de caniveaux et de trottoirs. Le long de cette rue, des maisons sont constamment reconstruites sur la même orientation, dans le respect des parcelles d'origine, mais avec des dispositions internes différentes. Les premières maisons sont constituées de murs en torchis armés par un clayonnage de bois et reposant sur des poutres sablières.
Les sols sont en terre battue. La fouille devrait permettre de mieux connaître et de mieux dater ces premiers états architecturaux privés.
À partir du deuxième tiers du Ier siècle de notre ère, l'usage de la maçonnerie se généralise progressivement. Au IIe siècle, des états plus sophistiqués apparaissent, notamment des éléments de thermes privés avec dallages et système de chauffage par le sol (hypocauste). Des éléments de peintures murales généralement effondrés sont également présents.

L'abandon du quartier au IIIe siècle

Dans le courant du IIIe siècle, ce quartier est progressivement abandonné, les moellons des maçonneries sont en partie récupérés, ne laissant souvent aux archéologues que des « fantômes » de murs, des sols et des objets de la vie quotidienne. L'occupation se cantonne alors autour des pôles monumentaux puis dans l'île de la Cité, protégée à partir du IVe siècle par un rempart.
Ce vaste mouvement de recul de la ville est observable dans toute la Gaule. Il faudra attendre quatorze siècles et l'installation du couvent de la Visitation pour que la ville reconquière véritablement le terrain perdu.

Du jeu des ressemblances et des différences

De la première cellule endommagée aux métastases


Les organes et les tissus sont amorcés. Certaines cellules s'autodétruisent, notamment pour modeler le corps et les organes. L'embryon devient fœtus
Les cellules commencent à se différencier et à migrer en vue de former les futurs organes et tissus
A ce stade, toutes les cellules sont identiques
Les cellules de l'œuf fécondé connaissent un rythme soutenu de divisions
Toutes issues d'une première cellule endomagée, les cellules cancéreuses se caractérisent par une prolifération incontrôlée
Proliférant sans cesse, les cellules se divisent sans jamais mourir. Elles ne communiquent plus avec leur environnement
Certaines cellules perdent leur capacité d'adhésion avec leurs voisines et s'échappent de la tumeur initiale

De la cellule œuf à l'embryon

ILLUSTRATION : GRÉGOIRE CIRADE - www.gregcirade.com

OUVERTURE DU PÔLE BIOLOGIE DU DÉVELOPPEMENT ET CANCER

Contacts presse

Céline Giustranti
celine.giustranti@curie.fr
Tél. **01 56 24 55 24**

Catherine Goupillon-Senghor
catherine.goupillon-senghor@curie.fr
Tél. **01 56 54 55 23**

Cécile Charré
cecile.charre@curie.fr
Tél. **01 56 24 55 26**

Images libres de droit, disponibles sur http://phototheque.curie.fr

Photographies Noak/Le Bar Floréal - G. Mirey - M. Balakireva - Pedro Lombardi - Jean-Bernard Chabrier - Daniel Louvard - Alexandre Lescure - Ariane Dimitrov – Thomas Pietri – Cécile Charré/ Institut Curie - Marie Bréau/Institut Curie – National Institute for Medical Research - architectes ingénieurs associés
Infographie (page 27) Grégoire Cirade - www.gregcirade.com
Mosaïque, embryon de poulet, réalisée par Nelly Vandel, 1958
Rédaction Catherine Goupillon et Céline Giustranti
Conception graphique Dominique Hamot
Impresssion tcgraphite

institutCurie
Ensemble, prenons le cancer de vitesse.

OUVERTURE DU PÔLE BIOLOGIE DU DÉVELOPPEMENT ET CANCER

10 octobre 2008

dossier de presse

institutCurie
Ensemble, prenons le cancer de vitesse.

Sommaire

4 Les intervenants

6 La biologie du développement prend son envol à l'Institut Curie

9 Cancers de l'enfant et biologie du développement : des liens étroits

11 La biologie du développement ou le chaînon manquant entre le gène et l'homme

15 Les équipes et thématiques de recherche

22 Des disciplines transversales réunies dans le nouveau pôle

24 Financement : l'association de ressources privées et publiques

25 Les étapes majeures de la création du pôle Biologie du développement et Cancer

Annexe

26 Quand progrès riment avec histoire : un quartier de la Lutèce romaine découvert

Contacts presse

Céline Giustranti celine.giustranti@curie.fr Tél. **01 56 24 55 24**

Catherine Goupillon-Senghor catherine.goupillon-senghor@curie.fr Tél. **01 56 54 55 23**

Cécile Charré cecile.charre@curie.fr Tél. **01 56 24 55 26**

Images libres de droit, disponibles sur http://phototheque.curie.fr

Les intervenants

Pr Claude Huriet
Président de l'Institut Curie

Professeur à la Faculté de médecine de Nancy, chef du Service de néphrologie du Centre Hospitalier Universitaire de Nancy, Claude Huriet a, en 1970, créé le Centre d'hémodialyse de Nancy où il a réalisé les premières transplantations rénales.
Président de l'Institut Curie depuis 2001, il a été sénateur de Meurthe-et-Moselle (1983-2001), membre du Comité Consultatif National d'Ethique pour les Sciences de la Vie et de la Santé (1995-2001). Il est, par ailleurs depuis 1996, vice-président de la Fédération Hospitalière de France.
Claude Huriet, dont le nom est associé à la loi relative à la protection des personnes se prêtant à des recherches bio-médicales et aux lois dites de bioéthique, a conduit depuis 1983 de nombreux travaux parlementaires liés aux questions de santé, de recherche biomédicale et de sécurité sanitaire.
Nommé président de l'Office National d'Indemnisation des Accidents Médicaux (ONIAM) en mai 2002, puis conseiller d'Etat en juillet de la même année, Claude Huriet a rejoint le comité international de bioéthique de l'UNESCO en avril 2004.
En novembre 2004, le Pr Huriet a été nommé pour un an président du Cancéropôle Ile-de-France initié quelques mois plus tôt par l'Institut Curie, l'Institut Gustave-Roussy, l'AP-HP et l'Institut universitaire d'hématologie de l'hôpital Saint-Louis (Paris).

Pr Paul Nurse
Prix Nobel de médecine 2001, Président de la Rockefeller University à New York (Etats-Unis) et Président du Conseil Scientifique international de l'Institut Curie

Docteur ès-biologie, le Pr Paul Nurse, est nommé en 1988, chef du département de Microbiologie de l'université d'Oxford. En 1993, il rejoint l'Imperial Cancer Research Fund (ICRF), en tant que directeur de recherche, puis à partir de 1996, en tant que directeur général.
En 2001, il est lauréat du Prix Nobel de médecine avec Leland H. Hartwell, et R. Timothy Hunt pour leurs travaux sur les régulateurs du cycle cellulaire.
En 2002, il est nommé chef exécutif de Cancer Research UK., puis en 2003, président de la Rockfeller University à New-York où il dirige également l'Anderson Center for Cancer Research.
En 2007, il succède au Pr Howard Green, professeur de biologie cellulaire à la Harvard Medical School (Etats-Unis), à la tête du Conseil Scientifique de l'Institut Curie dont il était membre depuis 1999.

Pr Daniel Louvard
Directeur du Centre de Recherche de l'Institut Curie, Vice-président du Conseil scientifique international de l'Institut National du Cancer et membre de l'Académie des Sciences

Docteur ès-Sciences Physiques, Daniel Louvard est depuis 1990, professeur associé à l'Institut Pasteur. Nommé directeur de recherche au CNRS en 1986, il a rejoint en 1982 l'Institut Pasteur.
Depuis 1993, Daniel Louvard est directeur du Centre de Recherche de l'Institut Curie. Nommé vice-président de la Commission d'orientation sur la lutte contre le cancer en septembre 2002, puis en 2003 membre du Comité permanent d'orientation de la Mission interministérielle de lutte contre le cancer, il est depuis 2005, vice-Président du Conseil scientifique international de l'Institut National du Cancer.
En 2003, il a été élu membre de l'Académie des Sciences.

Pr Spyros Artavanis-Tsakonas
Professeur au collège de France, Professeur à la Harvard Medical School et Directeur de l'Unité « Génétique et biologie du développement » CNRS/Inserm/Institut Curie

Docteur ès-biologie, Spyros Artavanis-Tsakonas est nommé en 1989, professeur au département de Biologie de l'Université de Yale. De 1991 à 1996, il est directeur du programme « neurobiologie du développement » dans cette même université où il dirigera aussi en 1996 la division des sciences biologiques.
En 1999, il devient titulaire de la chaire K. Isselbacher - C.P. Schwarz au département de Biologie cellulaire de la Harvard Medical School et de la chaire de Génétique et Biologie du développement au Collège de France, mais aussi directeur du programme de Biologie du Développement et Cancer au Cancer Center du Massachusetts General Hospital de Boston (Etats- Unis), fonction qu'il quittera en 2007.

Pr Pierre Bey
Directeur de l'Hôpital de l'Institut Curie, Professeur de cancérologie

Radiothérapeute, il a participé aux activités pluridisciplinaires du centre de Nancy (notamment en urologie, pédiatrie, neurologie, sarcome des parties molles...), au développement de la radiothérapie conformationnelle et à la mise en œuvre de la modulation d'intensité en radiothérapie.
Professeur de cancérologie-radiothérapie, Pierre Bey a été secrétaire général de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer de 1996 à 2000, et expert oncologue radiothérapeute auprès de la CNAM et du ministère de la Santé.

La biologie du développement prend son envol à l'Institut Curie

Chiffres clés

- **100 personnes** dont le recrutement se poursuit (une dizaine d'équipes)
- **3 225 m²** de surface totale sur la Montagne Sainte-Geneviève, à côté de l'Hôpital et des autres unités du Centre de Recherche de l'Institut Curie
- **26 millions d'euros** d'investissement
- **19 millions d'euros** pour la construction du bâtiment
- **7 millions d'euros** pour l'équipement
- **9 millions d'euros** de fonctionnement annuel
- **Accroissement de 16 %** de l'activité de recherche de l'Institut Curie.

S'appuyant sur un siècle de découvertes et de soins innovants, l'Institut Curie est résolument tourné vers le futur avec pour objectif : **prendre le cancer de vitesse.**
L'ouverture du pôle Biologie du développement et Cancer marque une nouvelle étape dans le déploiement de la recherche à l'Institut Curie : ce pôle va constituer **un accroissement important de l'activité de recherche** et une source de nouvelles découvertes, mais aussi et surtout un nouveau défi pour l'Institut Curie.
En associant la biologie du développement à la cancérologie, l'Institut Curie élargit son champ de recherche et établit de nouvelles passerelles entre disciplines.
Grâce à ce nouveau pont entre biologie et médecine, les chercheurs peuvent étudier la cellule tumorale sous un nouvel angle, et réduire d'autant les inconnus quant à son origine et sa formation, pour trouver les moyens de l'éradiquer.
L'Institut Curie renforce ainsi son approche interdisciplinaire tout en confortant son rôle de leader en cancérologie.

Une nouvelle étape pour la recherche en cancérologie à l'Institut Curie

L'Institut Curie est un **lieu propice et adapté à la rencontre des disciplines**, cela fait partie de sa culture depuis sa création en 1909. L'Institut Curie possède en effet une longue histoire d'échanges entre chercheurs d'horizons différents et médecins, ce qui lui a permis depuis un siècle et lui permet encore aujourd'hui d'ouvrir la voie à la recherche de demain.
Pour franchir cette nouvelle étape, il a fallu toute la pugnacité et la volonté du Pr Daniel Louvard, directeur du Centre de Recherche de l'Institut Curie depuis 1993, pour faire accepter l'idée que « *la biologie du développement est le chaînon manquant entre l'homme et le gène* » et faire ainsi la preuve de l'intérêt indéniable de la biologie du développement pour la recherche en cancérologie. Impulsée en 1998, cette réflexion a progressivement mûri dans les esprits, au sein de l'Institut Curie mais aussi dans les institutions partenaires.
Maintenant opérationnel, ce pôle d'excellence complète le dispositif de recherche pluridisciplinaire actuel de l'Institut Curie et offre la possibilité, avec l'Hôpital, d'explorer les liens entre biologie, génétique du développement et médecine, afin de mieux comprendre les cancers et de mettre au point des thérapies innovantes.
Si la logique des thématiques scientifiques complémentaires développées à l'Institut Curie justifie à elle seule l'implantation d'un pôle Biologie du développement et Cancer, **la logique du transfert des connaissances vers l'hôpital** a été décisive dans sa mise en place.
La transversalité des axes de recherche, des objectifs et des structures est en effet la condition indispensable pour irriguer rapidement les divers champs cliniques explorés par les médecins et les soignants de l'Institut Curie.
La création de ce pôle vient compléter un dispositif de recherche déjà très étoffé : *biologie cellulaire, immunothérapie, génétique et oncogenèse, épigénétique et génotoxicologie, pharmacochimie, physicochimie du vivant, mécanismes moléculaires et oncogenèse, imagerie cellulaire et moléculaire, biologie des systèmes*.
Elle constitue une étape complémentaire à la montée en puissance du transfert, entamée depuis plusieurs années. L'Hôpital offre en outre à ce pôle la possibilité d'établir, de cultiver et d'explorer les liens avec la médecine en particulier dans les **cancers de l'enfant** (voir « Cancers de l'enfant et biologie du développement : des liens étroits » page 9).
La création d'un centre d'excellence en biologie du développement est pour l'Institut Curie une étape majeure de sa politique scientifique et médicale, dont l'objectif est de créer un **contexte propice à l'innovation dont les malades puissent bénéficier le plus rapidement possible**.

Une discipline incontournable pour l'étude des cellules

Au fil des années, la biologie du développement s'est révélée comme une discipline incontournable pour les progrès de la connaissance des cellules en général et des cellules tumorales en particulier. Si associer la biologie du développement à la recherche sur le cancer peut à priori paraître étonnant, c'est qu'au-delà des divergences, de **nombreux points communs existent entre le développement d'un embryon et le développement tumoral** (voir « La biologie du développement ou le chaînon manquant entre le gène et l'homme » page 11).
Ces disciplines ont donc beaucoup à apprendre l'une de l'autre : le partage des savoir-faire en favorisant les interfaces et les alliances à fort potentiel, et en attirant les meilleures compétences, enrichit progressivement les connaissances sur le cancer et assure l'essor de nouvelles thérapeutiques.
La biologie du développement dresse ainsi un **nouveau pont entre la cellule et l'homme**. Elle permet d'extrapoler les découvertes faites sur la cellule à l'échelle d'un organisme entier mais aussi d'observer ces évènements chez les drosophiles ou les poissons zèbres pour les « approcher » dans toute leur complexité.
Comme le rappelait le Pr Spyros Artavanis-Tsakonas en avril 2001 lors de sa leçon inaugurale marquant son accession à la chaire de biologie et génétique du développement au Collège de France, « le principe de la conservation a fait des systèmes modèles – ces objets ésotériques et abscons des travaux de génétique et de biologie du développement – des modèles de la maladie chez l'homme. Il y a manifestement un rapport entre la biologie du développement et la médecine, même si le langage qui pourrait permettre un dialogue constructif n'est pas encore tout à fait défini. »
Depuis ce premier cours au Collège de France, le rapprochement entre la biologie du développement et la médecine n'a cessé de progresser et, en prenant la direction du nouveau pôle Biologie du développement et Cancer, Spyros Artavanis-Tsakonas devrait encore participer à réduire la distance entre ces deux disciplines.

Un pôle attractif pour des scientifiques étrangers et stimulant pour des collaborations internationales ambitieuses

L'Institut Curie inscrit sa démarche et son action au cœur de multiples collaborations.
Avec ce pôle, de nouvelles synergies sont mises en œuvre entre les chercheurs et les médecins de l'Institut Curie, mais aussi avec de nombreuses autres équipes au niveau national.
Ce projet a d'ores et déjà reçu le soutien des pouvoirs publics et des organismes de recherche nationaux.
Par ailleurs, un projet d'une telle dimension ne saurait se construire sans d'importantes collaborations avec la communauté scientifique internationale. Ces interactions contribueront à la qualité et à la réussite de ce programme ambitieux.
Le pôle accueille **une nouvelle unité mixte associant le CNRS, l'Inserm et l'Institut Curie** qui rassemblera à terme **10 à 15 équipes de recherche** (voir « Les équipes et thématiques de recherche » page 15).
Si un appel d'offre a d'ores et déjà permis de recruter les premières équipes, le recrutement se poursuit au niveau international pour faire de ce pôle un lieu d'excellence de la recherche française, générateur d'impulsion pour l'en-

Plus d'un siècle d'émulation scientifique

Le début du XXe siècle marque un tournant majeur dans l'histoire de la Montagne Sainte-Geneviève. Après l'inauguration toute récente des locaux de la Nouvelle Sorbonne, l'Université de Paris et la ville de Paris acquièrent un vaste terrain appartenant à la congrégation des Dames de Saint-Michel, en 1906.
Pendant trente ans, cette friche va se transformer en un chantier permanent d'où surgiront de nombreux instituts de recherche : l'Institut du Radium (1914) et les bâtiments de la future Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Paris (1920), l'Institut Henri Poincaré (1928) et enfin, l'Institut de Biologie Physico-Chimique (1930).
La physionomie originale de la recherche publique en France doit beaucoup à cette concentration d'établissements et aux liens qui unissent leurs directeurs. Le savant isolé fait place au chercheur travaillant en équipe. En 1939, la création du Centre national de la recherche scientifique (CNRS) entérine cette évolution.
Les institutions de la Montagne Sainte-Geneviève résonnent encore des débats scientifiques, sociaux et politiques du siècle dernier. Elles gardent en mémoire les carrières intellectuelles et morales des acteurs-phares. Elles demeurent des points d'ancrage et de référence de la communauté scientifique contemporaine.

semble de la recherche de l'Institut Curie et celle de la Montagne Sainte-Geneviève.
Etroitement associé au projet depuis sa genèse, le **Pr Spyros Artavanis-Tsakonas** a souhaité prendre la direction du pôle mais aussi créer une équipe de recherche pour y poursuivre ses travaux sur le gène Notch. Cœur d'un important réseau de signalisation à l'intérieur des cellules, cet acteur clé du développement est devenu l'un des incontournables de la cancérogenèse.
L'intégration d'équipes déjà présentes à l'Institut Curie, celle d'Edith Heard et celle de Yohanns Bellaïche, permet de leur donner des moyens supplémentaires pour poursuivre leurs travaux dans des conditions adaptées et avec une synergie propice aux découvertes.
Deux jeunes équipes, celle de Maria-Elena Torres Padilla et celle de Jean-René Huynh, sont également intégrées au pôle.
Ces recrutements s'inscrivent dans la stratégie du Pr Daniel Louvard de promouvoir les jeunes scientifiques depuis son arrivée à la tête de la recherche. Le Centre de Recherche de l'Institut Curie offre en effet un cadre stimulant et favorable à l'épanouissement des jeunes chercheurs en facilitant leur mobilité et leur responsabilité. Un statut indépendant, tant scientifique que financier, est accordé pour cinq ans à de jeunes équipes que l'on encourage ensuite à créer leur propre unité à l'Institut Curie ou dans d'autres établissements.
Facteur d'émulation et d'innovation, cette « pépinière » contribue à l'excellence de la recherche, tout en favorisant le retour de chercheurs français de l'étranger et l'essaimage de groupes prometteurs au niveau national.

Le nouveau bâtiment accueille par ailleurs d'**autres structures de recherche** : l'unité mixte de recherche Inserm/Ecole des Mines/Institut Curie « Cancer et génome : bioinformatique, biostatistiques et épidémiologie d'un système complexe », ainsi que la plate-forme de protéomique (voir « Des disciplines transversales réunies dans le nouveau pôle » page 22).

Cancers de l'enfant et biologie du développement : des liens étroits

Les cancers de l'enfant devraient être les tous premiers bénéficiaires du rapprochement entre médecine et biologie du développement. Ces cancers présentent des caractéristiques propres, ne se retrouvant pas dans les tumeurs de l'adulte : formation au niveau d'organes ou de tissus en développement, tissus tumoraux ayant de fortes ressemblances avec les tissus embryonnaires, arrêts spontanés de croissance des tumeurs…
Chez les enfants, une tumeur maligne peut même être composée de plusieurs types de tissus, évoquant la possibilité que des cellules souches pluripotentes soient à leur origine.
Et comme si ces constats ne suffisaient pas au rapprochement entre les pédiatres, les oncologues et les biologistes du développement, les mécanismes cellulaires à l'origine des malformations semblent aussi engagés dans le développement d'un cancer.

Malformations congénitales et cancers de l'enfant

Les enfants ayant des malformations congénitales présentent un risque plus élevé, que la population générale, de développer des cancers. **Et l'implication de gènes du développement dans de nombreuses tumeurs pédiatriques** n'est plus à démontrer : les gènes participant à la formation du médulloblastome (cancer de la région postérieure de l'encéphale), du néphroblastome (cancer du rein) et du neuroblastome (tumeur du système nerveux périphérique) participent respectivement, au développement du cervelet, des reins et de la crête neurale chez l'embryon.
Les malformations congénitales apparaissent durant l'embryogenèse. Ces anomalies irréversibles de la conformation d'un tissu, d'un organe ou d'une partie plus étendue de l'organisme chez l'enfant, sont dues à des erreurs survenant très souvent au niveau des gènes « architectes ».
Ces gènes interviennent tout au long du développement embryonnaire pour assurer la formation harmonieuse des tissus et des organes dans l'espace. Ils contrôlent la prolifération cellulaire, les interactions entre cellules embryonnaires et les échanges d'informations à l'intérieur de ces cellules ; ils supervisent les processus de mobilité cellulaire, comme la migration des cellules partant ébaucher de nouveaux organes… Sorte de « contrôleurs qualité », ils informent les cellules embryonnaires sur le lieu où elles se trouvent, leur stade de différenciation et le lieu où elles doivent se rendre pour remplir leur fonction.
La moindre erreur dans l'un de ces processus assurant le développement harmonieux de l'embryon entraînent des malformations chez l'enfant.
Les défauts à l'origine de ces malformations touchent des mécanismes essentiels et selon toute vraisemblance peuvent avoir aussi des répercussions comme le développement d'un cancer.

Les cancers de l'enfant en chiffres

Quoique peu fréquents (1 % des cancers), les cancers pédiatriques restent dans les pays développés **la deuxième cause de mortalité** chez les enfants de 1 à 15 ans.
1 800 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année en France chez les moins de 18 ans, dont 30 % de leucémies et 70 % de tumeurs solides de grande hétérogénéité (plus de 40 sous-types).

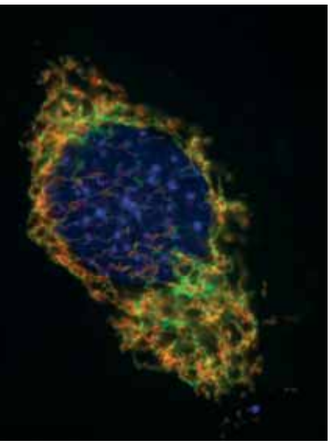
Le neuroblastome : une illustration du lien entre développement et cancer

Le neuroblastome, tumeur solide la plus fréquente chez le jeune enfant, se développe à partir de petites cellules rondes dérivées de la crête neurale, une région de l'embryon. A un moment de l'embryogenèse, les cellules de cette crête migrent dans l'embryon pour coloniser les différents tissus tout en acquérant les caractères spécifiques aux cellules du système nerveux : elles se spécialisent progressivement pour former le système nerveux.

Dans quelques rares cas, le neuroblastome est associé à un syndrome congénital malformatif affectant les cellules dérivées de la crête neurale, tels que la maladie de Hirschsprung[1] ou le syndrome d'Ondine[2].

Le neuroblastome peut se développer dans des cellules de la crête neurale déjà plus ou moins « avancées » dans le chemin de la différenciation (spécialisation). En outre, la transformation tumorale se traduit généralement pas une régression de la différenciation : les cellules oublient progressivement les spécificités pour lesquelles elles avaient été programmées.

L'équipe d'**Olivier Delattre à l'Institut Curie**, étudie, notamment, le stade de spécialisation des cellules dans le neuroblastome. Elle constate que plus les cellules du neuroblastome perdent leurs caractéristiques, plus la tumeur est de mauvais pronostic.



Par ailleurs, cette même équipe a montré que la région du chromosome 1 souvent concernée par les réarrangements à l'origine du neuroblastome abrite deux types de gènes[3]. Les premiers joueraient un rôle dans la spécialisation des cellules neurales. Les seconds interviendraient dans le contrôle du cycle cellulaire et de l'apoptose, sorte de mort cellulaire programmée permettant d'éliminer entre autres les cellules tumorales porteuses de trop de lésions.

Il montre en outre que les gènes participant au développement de la crête neurale sont mutés dans les cellules du neuroblastome. Ce qui confirme l'existence du parallèle entre les mécanismes du développement d'un embryon et ceux de la formation d'un cancer.

La création d'un pôle entièrement dédié à la biologie du développement devrait permettre de mieux comprendre les tumeurs pédiatriques mais aussi les tumeurs de l'adulte. D'un point de vue génétique, les tumeurs pédiatriques sont « plus simples » que les tumeurs de l'adulte car elles impliquent moins d'évènements. Pour certaines de ces tumeurs, des « signatures » génétiques ont même été identifiées. Les tumeurs pédiatriques sont ainsi des modèles génétiques en cancérogenèse.

A titre d'exemple, le premier gène suppresseur de tumeur décrit a été le gène Rb1 pour le rôle majeur qu'il joue dans l'oncogenèse du rétinoblastome, tumeur maligne de la rétine du jeune enfant, mais aussi dans la survenue de bien d'autres cancers, y compris chez l'adulte.

Outre l'objectif de mieux comprendre l'oncogenèse de ces cancers de l'enfant, l'élucidation des liens entre leur survenue et les mécanismes biologiques du développement pourrait ainsi contribuer à mieux comprendre la cancérogenèse des tumeurs de l'adulte.

Le rapprochement entre les pédiatres, les oncologues et les biologistes du développement offre un terrain favorable aux échanges et à l'enrichissement mutuel, terrain idéal pour faire progresser les connaissances mais aussi apporter un nouvel éclairage sur la cancérogenèse.

Mais ce rapprochement va bien au-delà car il semble évident aujourd'hui que **certaines voies de signalisations participant à la cancérogenèse chez l'adulte ou l'enfant correspondent souvent à la réactivation anormale de voies physiologiquement mises en jeu lors du développement embryonnaire.**

[1] L'une des plus fréquentes malformations du tube digestif avec environ 1 cas pour 5 000 naissances qui se manifeste essentiellement chez les nouveau-nés entre 3 et 5 mois. Cette pathologie atteint le côlon (gros intestin), la dernière partie du côlon, précédant le rectum, ou le rectum (segment situé entre le côlon et l'anus) et se caractérise par une paralysie intestinale, diffuse ou localisée.

[2] Maladie rare dont l'incidence est estimée à environ 1 pour 200 000 naissances, le syndrome d'Ondine est une maladie caractérisée par l'absence de contrôle central de la respiration et une atteinte diffuse du système nerveux autonome.

[3] « Gene expression profiling of 1p35-36 genes in neuroblastoma. » I. Janoueix-Lerosey, E. Novikov, M. Monteiro, N. Gruel, G. Schleiermacher, B. Loriod, C. Nguyen, O. Delattre. *Oncogene*. 5 Août 2004, vol. 23(35), p. 5912-5922.

La biologie du développement ou le chaînon manquant entre le gène et l'homme

Grâce à des modèles expérimentaux pertinents, la biologie du développement dispose d'atouts importants pour étudier les fonctions des gènes et les effets des mutations, mais également pour identifier de nouvelles cibles et concevoir des substances thérapeutiques capables de restaurer un fonctionnement cellulaire normal.

La biologie du développement est une approche incontournable pour répondre aux questions de la biologie intégrative – domaine de la biologie qui intéresse l'organisme vivant dans sa totalité – et pour aller à la « rencontre » de la médecine, tout particulièrement de la cancérologie.

En créant des synergies entre biologie cellulaire, génétique humaine et médecine, le pôle Biologie du développement et Cancer de l'Institut Curie deviendra **un instrument indispensable de l'innovation en cancérologie**.

Des modèles expérimentaux pertinents...

La biologie du développement permet d'étudier à l'échelle d'un organisme simple, mais multicellulaire, des mécanismes observés au niveau cellulaire, voire génétique, en cancérologie. Ainsi, de simples organismes comme les mouches du vinaigre ou des poissons zèbres sont des outils pertinents pour l'étude de la biologie et des pathologies humaines. Ne posant pas de problème au niveau éthique, ces systèmes ont en plus l'avantage d'avoir un génome connu et relativement simple, mais aussi de se développer rapidement.

Ces modèles simplifient et accélèrent l'étude des gènes et de leurs produits, les protéines. Ces dernières régissent l'organisation de la machinerie cellulaire, des tissus et de l'organisme dans son entier ; elles ont été extraordinairement conservées au fil de l'évolution. Les processus biologiques auxquels participent les protéines sont identiques dans toutes les espèces.

60 % des gènes pathologiques de l'homme auraient même des homologues chez la mouche.

Cette fidèle conservation est, là encore, un formidable atout pour les étudier dans des modèles animaux.

Quelques exemples de petites bêtes...

La drosophile, plus connue sous le nom de « mouche du vinaigre » est un incontournable des laboratoires de biologie depuis une centaine d'année. Avec ses six pattes et ses deux ailes, cet insecte habitué à voleter autour des fruits trop mûrs présente de nombreux avantages : il est doté d'un petit nombre de gènes, connus, facilement manipulables et dont certains sont même très proches de ceux de l'homme. Son embryon se développe très rapidement (21h) ; c'est donc un outil idéal pour tester l'influence d'un gène « muté » ou étranger et détecter immédiatement sans ambiguïté toute altération dans le programme génétique.

Il y aussi **le xénope**, une petite grenouille originaire d'Afrique du Sud. Cet amphibien a une vie essentiellement aquatique et se satisfait d'un simple aquarium. Cette grenouille pond plusieurs centaines d'œufs à la fois, d'une taille de 1 à 2 mm ; leur nombre et leur taille facilitent les manipulations.

Autre modèle du développement, le **zebrafish**, un poisson natif d'Asie de 2,5 à 4 cm de long qui possède l'avantage de se reproduire rapidement et fréquemment. Ses œufs transparents se développent en deux jours, facilitant d'autant leur étude.

… Pour comprendre le mode d'emploi du génome

La biologie du développement fournit les bases méthodologiques à l'étude de la fonction des gènes et de leur rôle physiologique et offre une approche unique pour appréhender, voire assister en direct aux actions dirigées par ces gènes. Cette discipline est inhérente à l'entrée dans l'ère de la post-génomique.

Les modèles expérimentaux comme les poissons zèbres et les drosophiles dont les embryons se développent très rapidement, permettent de tester l'influence d'un gène « anormal » ou étranger.

Toute altération dans leur programme génétique peut être immédiatement détectée sans ambiguïté. Les études sur les cellules tumorales ont d'ores et déjà permis de mettre en évidence le rôle de certains gènes. **Avec les modèles expérimentaux de la biologie du développement, les chercheurs pourront observer *in vivo* l'effet de ces gènes et de leurs mutations**. Dans la cellule, les gènes n'agissent jamais seuls. Ils fonctionnent sous formes de réseaux vastes et compliqués.

La biologie du développement permet d'accéder à la connaissance du « mode d'emploi » du génome. Découvrir les gènes en amont ou en aval d'un gène défaillant dans un processus tumoral est essentiel pour trouver les moyens de remettre la cellule dans le droit chemin. Ces modèles expérimentaux sont des outils idéaux pour valider, améliorer et identifier de nouvelles cibles thérapeutiques.

Du jeu des ressemblances et des différences

Au cours du développement d'un embryon, les mécanismes cellulaires essentiels se mettent en place et interviennent pour assurer le bon fonctionnement d'un organisme. Or ce sont généralement ces mécanismes cruciaux qui participent à la transformation des cellules en cellules tumorales. *" Décortiquer les mécanismes du développement embryonnaire, c'est observer des règles cellulaires que le tissu cancéreux ne sait plus suivre "* souligne le Pr Daniel Louvard, directeur du Centre de Recherche.

Le développement de la cellule œuf, ayant les propriétés d'une cellule souche totipotente, est une véritable « image miroir » de la transformation tumorale, un miroir certes quelque peu déformant, mais qui permet de mieux comprendre comment naissent les cancers.

Ces cellules, après de nombreuses divisions, se différencieront en de nombreux types cellulaires spécialisés pour former les tissus et les organes. Ces derniers abritent des cellules multipotentes capables de réparer les tissus au cours de la vie adulte, ou encore, en accumulant des mutations, être à l'origine des tumeurs (cellules souches tumorales).

Issues d'une cellule œuf unique, les cellules embryonnaires se divisent à un rythme soutenu, prolifèrent, se spécialisent : progressivement, elles perdent leur statut de cellules pluripotentes et apprennent à remplir leurs fonctions : certaines deviennent des cellules nerveuses, d'autres des cellules musculaires ou sanguines… Elles se déplacent au sein de l'embryon et se regroupent en organes, tout cela en harmonie complète avec leur environnement.

Les cellules tumorales font de même mais dans l'anarchie la plus totale. Proliférant sans cesse, elles se divisent sans jamais mourir. Elles ne communiquent plus avec leur environnement, n'entretiennent plus de relation de bon voisinage avec les cellules saines proches. Certaines cellules cancéreuses perdent leur capacité d'adhésion avec leurs voisines, se déplacent et vont même jusqu'à s'échapper de la tumeur d'origine pour former des métastases.

Quoi qu'il en soit les mécanismes mis en jeu, à bon ou à mauvais escient, sont les mêmes et leur compréhension lors du développement embryonnaire ne peut qu'aider à mieux comprendre leur dérèglement dans les tumeurs.

« Image miroir » des gènes

Au cours des vingt dernières années, les recherches ont montré que quantité de gènes et de protéines qui interviennent dans le développement embryonnaire, que ce soit chez la mouche ou l'homme, peuvent être impliqués dans l'apparition de tumeurs. C'est notamment le cas des **gènes « architectes »** qui interviennent tout au long du développement embryonnaire et assurent la formation harmonieuse des tissus et des organes dans l'espace.

Conservés durant l'évolution, ces gènes contrôlent la prolifération cellulaire, les interactions entre cellules, les échanges d'informations à l'intérieur de ces cellules et la migration cellulaire.

Grâce à ce contrôle génétique, les cellules embryonnaires « savent » précisément ce qu'elles doivent faire. Après avoir supervisé le développement embryonnaire, ces gènes ne restent pas « muets » pendant la vie adulte : ils continuent à assurer le bon fonctionnement des cellules.

Mais ces « agents doubles » peuvent trahir et devenir des acteurs de premier plan du développement tumoral. Mutés, les gènes « architectes » se transforment en **oncogènes** ou en gènes **suppresseurs de tumeurs**. Ainsi, les cellules tumorales ne réparent plus leurs erreurs, prolifèrent sans contrôle, perdent la capacité de mourir et de percevoir correctement leur environnement, soit le processus inverse des cellules embryonnaires.

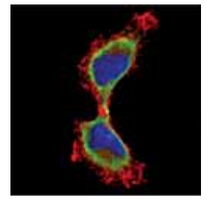
« Bien » se diviser

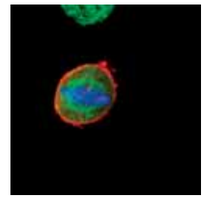
Les cellules embryonnaires se divisent pour donner naissance aux multiples cellules qui formeront l'organisme tout comme les premières cellules tumorales, suite à leur multiplication, sont à l'origine de la masse cancéreuse. Le plus souvent lors de leur division, les cellules embryonnaires ne se scindent pas en deux cellules identiques : tout l'art consiste à engendrer des cellules possédant des caractéristiques propres pour que progressivement les cellules se différencient. Cette asymétrie est essentielle pendant le développement de l'embryon car elle permet de générer les cellules distinctes, bases des futurs organes, mais aussi à tous les stades de la vie, car chez l'adulte aussi, les cellules souches doivent pouvoir se scinder en une cellule spécialisée et une autre cellule souche pour maintenir le stock.

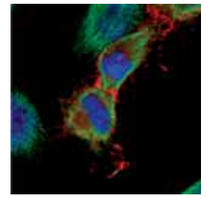
Des erreurs dans l'asymétrie des divisions constituent d'ailleurs l'une des étapes clés de la transformation d'une cellule en cellule tumorale. L'équipe de Yohanns Bellaïche qui va rejoindre le pôle de Biologie du développement et Cancer a montré que le gène suppresseur de tumeur Lgl participe à la localisation spécifique de certains composants au sein de la cellule, ce qui en fait un élément indispensable pour créer une division asymétrique[4].

Cellules souches et cancers

Les cellules souches présentes chez l'adulte participent au **renouvellement des quelques centaines de milliards de cellules** qui meurent dans notre organisme chaque jour. En se divisant, une cellule souche donne une cellule spécialisée qui va aller régénérer le tissu concerné et une nouvelle cellule souche pour maintenir le stock.







Le rôle des cellules souches est de plus en plus souvent évoqué dans le développement des cancers. Compte tenu de la rapidité de renouvellement dans certains tissus – par exemple, 3 à 5 jours pour l'épithélium intestinal –, les altérations survenant dans les cellules déjà différenciées ont peu de probabilité de donner naissance à des cellules tumorales. Les altérations touchant les cellules souches ou les cellules progénitrices – cellules au tout premier stade de la différenciation – pourraient être les principales responsables du développement d'une tumeur.

En outre, il semblerait qu'une tumeur soit d'autant plus agressive que ces cellules sont indifférenciées.

Les altérations des cellules tumorales pourraient même les conduire sur le chemin de la « dé-différenciation » : progressivement, elles deviennent « paresseuses » et ne remplissent donc pas leur fonction. Comprendre ce cheminement inverse nécessite de connaître les étapes de différenciation des cellules embryonnaires qui repose en grande partie par la mise en place de facteurs épigénétiques.

Par ailleurs, l'étude de la réponse des cellules souches ou des cellules progénitrices aux chimiothérapies pourrait aussi permettre de comprendre certaines récidives constatées. Alors que la masse tumorale a disparu après la chimiothérapie, les médecins observent parfois une rechute du patient. Elle pourrait s'expliquer par la présence de cellules progénitrices tumorales résiduelles n'ayant pas été éliminées par le traitement et qui donne lieu à une nouvelle tumeur. En dé-

[4] « Lethal Giant Larvae Controls the Localization of Notch-Signaling Regulators Numb, Neuralized, and Sanpodo in Drosophila Sensory-Organ Precursor Cells. » J. Langevin, R. Le Borgne, F. Rosenfeld, M. Gho, F. Schweisguth, Y. Bellaïche. *Curr. Biol.* 24 mai 2005, vol. 15(10), p. 955-962.

veloppant des marqueurs spécifiques, les cellules souches pourront être isolées et étudiées dans l'objectif de mettre au point des traitements adaptés.

Quand la signalisation entre cellule est défaillante...

Pour croître harmonieusement, les cellules d'un embryon communiquent sans cesse entre elles. Elles reçoivent de leurs consœurs ou du milieu extérieur, des directives, le plus souvent sous forme de molécules qui se fixent à leur surface et déclenchent toute une cascade de protéines intracellulaires. Ces signaux permettent aux cellules de déterminer leur position et leur rôle dans l'organisme. Ils sont indispensables à la prolifération, à la différenciation, à la morphologie et à la mobilité des cellules.

La signalisation cellulaire est un système extrêmement bien rodé et la moindre défaillance peut conduire à la catastrophe : si l'une des cellules échappe aux mécanismes de surveillance, elle peut alors proliférer de façon anarchique, en faisant la « sourde oreille » aux ordres venus de son environnement.

Cette « surdité » des cellules peut être à l'origine d'anomalies du développement embryonnaire et, à l'âge adulte, du développement d'un cancer. La mutation ou la surexpression de certains gènes de signalisation, par exemple dans les voies « Notch », « Wnt » ou « Hedgehog » ont d'ores et déjà été impliquées dans la transformation des cellules tumorales.

Se nourrir, priorité commune

Pour assurer l'essor de l'embryon, les cellules fabriquent de nouveaux vaisseaux grâce à un mécanisme qui porte le nom d'**angiogenèse**. Ils transportent l'oxygène et les éléments nutritifs nécessaires au développement des tissus et des organes. Or, pour survivre et continuer à croître, une tumeur a aussi besoin d'oxygène et de nutriments ; elle est donc obligée de former son propre réseau de microvaisseaux sanguins. A cette fin, elle « attire » des vaisseaux sanguins et en fabrique même pour pouvoir se nourrir.

S'unir et se désunir

A un moment donné du développement, certaines cellules doivent quitter leur place pour aller former de nouveaux tissus ou organes. Puis une fois arrivées à bon port, elles s'unissent à nouveau à leurs voisines grâce à des protéines dites d'adhésion. Sorte de « colle cellulaire », ces protéines permettent aux cellules d'un même tissu de se reconnaître entre elles et de rester littéralement scellées les unes aux autres.

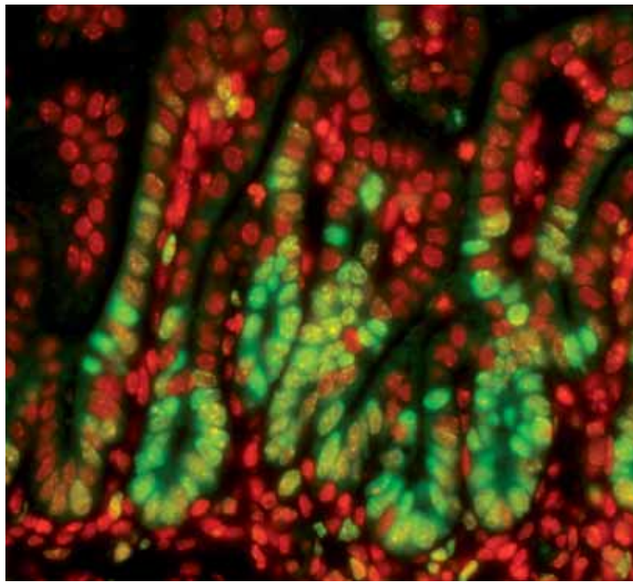
Or certains gènes suppresseurs de tumeurs identifiés codent pour des protéines d'adhésion. Leur mutation entraîne la fabrication d'une protéine qui n'est plus fonctionnelle et les cellules peuvent alors rompre les amarres avec leur tissu d'origine : chez l'embryon, on assiste alors à un développement anormal ; dans une tumeur, les cellules peuvent alors disséminer et former des métastases.

Les équipes et thématiques de recherche

Les voies de signalisation du gène Notch et leurs conséquences sur la prolifération cellulaire et l'oncogenèse

Equipe dirigée par Spyros Artavanis-Tsakonas, directeur de l'Unité « Génétique et biologie du développement » CNRS/Inserm/Institut Curie

Le professeur Spyros Artavanis-Tsakonas a été directeur du programme de Biologie du développement et Cancer au Cancer Center du Massachusetts General Hospital de Boston (Etats-Unis) et titulaire de la chaire K. Isselbacher - C.P. Schwarz au Département de Biologie cellulaire de la Harvard Medical School (Boston, Etats-Unis). Il est actuellement titulaire de la chaire de Génétique et Biologie du développement au Collège de France.



Même si Notch a été l'un des premiers gènes – à la fin des années trente – dont l'impact sur le développement de la drosophile a été décrit, son mécanisme et ses fonctions ne sont pas encore entièrement élucidés.

Le gène Notch est au cœur d'un important réseau de signalisation à l'intérieur des cellules. Cette voie de signalisation est essentielle au développement de tous les tissus quelque que soit l'organisme ; elle est aussi connue pour son rôle dans la différenciation lors du développement embryonnaire.

Le gène Notch fonctionne comme un « interrupteur » qui passe d'un état à un autre : tantôt allumé, tantôt éteint. Allumé, il déclenche une cascade de réactions à l'intérieur de la cellule qui aboutit à l'action souhaitée.

Des anomalies dans cette voie de signalisation sont impliquées dans des situations pathologiques et **le rôle du gène Notch en cancérogenèse** est de plus en plus souvent évoqué. Généralement décrit comme un oncogène, Notch pourrait même devenir une cible thérapeutique dès plus intéressante.

L'équipe de Spyros Artavanis-Tsakonas va donc explorer le fonctionnement et les implications de cette voie de signalisation grâce à des modèles animaux. En effet, ce gène aux rôles clés est extrêmement bien conservé entre les espèces.

Les preuves s'accumulent pour montrer que la synergie entre la voie de signalisation Notch et d'autres gènes peuvent avoir des conséquences importantes sur la cancérogenèse. Mais ces relations sont extrêmement complexes et changeantes puisque, dans le cancer de la peau, Notch n'agit pas comme un oncogène, mais comme un gène suppresseur de tumeur.

Notch et les tumeurs mammaires

Grâce à des modèles animaux dans lesquels le gène Notch peut être contrôlé (activé ou désactivé) dans la glande mammaire, l'équipe de Spyros Artavanis-Tsakonas étudiera les mutations qui participent avec l'activation de Notch à la transformation tumorale. L'un de leur objectif sera de rechercher les liens entre l'accumulation des premières erreurs dans la voie Notch et l'apparition d'un cancer agressif. Ils s'intéresseront notamment au gène TSA 1, dont le rôle dans ce cheminement a déjà été évoqué.

La drosophile sera, quant à elle, un outil de choix pour étudier les gènes qui agissent de concert avec Notch pour modifier la capacité prolifératives des cellules et induire la cancérogenèse. L'influence de tout un panel de gène sur la voie de

signalisation dépendant de Notch pourra être testée.
Ces recherches devraient permettre d'identifier de nouveaux acteurs de la cancérogenèse et donc d'éventuelles cibles pour rétablir les dysfonctionnements de la voie Notch.

Quand est-il du rôle des cellules souches en cancérogenèse?

La voie de signalisation Notch participe à la différenciation des cellules dans différents tissus. A ce titre, Notch assure le maintien de l'équilibre entre les cellules souches et les cellules différenciées, essentiel au renouvellement de ce tissu, notamment dans la glande mammaire.
La collaboration entre le groupe de Spyros Artavanis-Tsakonas à Boston et l'équipe CNRS de Daniel Louvard à l'Institut Curie avait d'ailleurs mis en lumière le rôle indispensable de Notch dans le développement intestinal[5].
Les liens entre cancer et cellules souches se resserrent de plus en plus : **les cellules souches ou leurs proches cousines, les cellules progénitrices, semblent être le point de départ – du moins dans certains cancers – de la cancérogenèse**. En conséquence, les cancers contiendraient une minorité de cellules souches tumorales, qui, tant qu'elles ne sont pas détruites, assurent le renouvellement de la tumeur. Les traitements doivent donc prioritairement cibler ces cellules.
L'équipe de Spyros Artavanis-Tsakonas possède les outils pour mieux comprendre le rôle de Notch dans le maintien et la survie de ces cellules souches et trouver des solutions pour contrecarrer ce gène en bloquant le renouvellement des cellules tumorales.
Les voies d'exploration autour de Notch sont multiples : le recours a divers modèles animaux va permettre d'appréhender toute la complexité de la voie de signalisation centrée sur Notch. Ces travaux permettront d'améliorer les connaissances sur ce gène et son rôle en cancérogenèse. Ils sont inhérents à la découverte de nouvelles cibles thérapeutiques pour arrêter le développement tumoral.

[5] « Notch signals control the fate of immature progenitor cells in the intestine » S. Fre, M. Huyghe, P. Mourikis, S. Robine, D. Louvard, S. Artavanis-Tsakonas *Nature*, 16 juin, vol. 435, p. 964-968.

Epigénétique et instabilité du chromosome X

Equipe dirigée par Edith Heard, directeur de recherche au CNRS, directrice adjointe de l'unité « Génétique et biologie du développement » CNRS/Inserm/Institut Curie.

Edith Heard a été chef de l'équipe « Epigenèse et développement des mammifères » dans l'UMR 218 CNRS/Institut Curie. Depuis 2005, elle est membre de l'European Molecular Biology Organization (EMBO) ; elle a reçu le premier prix de la Fondation Schlumberger pour l'Education et la Recherche en 2005 et le prix Otto Mangold attribué par la Société allemande de biologie du développement (GfE) en 2007.

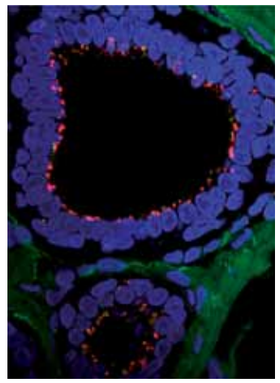
En plus de l'information codée par les gènes d'un individu, **les marques épigénétiques** peuvent être transmises de façon héréditaire : **sorte de clé de sol de la partition génétique, elles gouvernent la « lecture » de l'ADN à l'intérieur de la cellule**.
Les marques et facteurs épigénétiques sont au cœur du développement embryonnaire car au cours de ce processus, les cellules « évoluent » et se spécialisent en modifiant l'expression de leurs gènes. Cette information nouvellement acquise doit être transmissible afin de maintenir une identité précise : par exemple, les cellules de la peau restent des cellules de la peau et ne deviennent pas des cellules embryonnaires ou des cellules du cerveau grâce à la mémoire cellulaire que les marques épigénétiques leur procurent. L'équipe d'Edith Heard étudie l'un des modèles les plus représentatifs de la régulation épigénétique de l'expression des gènes : l'inactivation d'un des chromosomes sexuels chez les mammifères femelles.

Le chromosome X ou comment rétablir la parité

Le chromosome Y qui caractérise les mâles est de petite taille et contient beaucoup moins de gènes que le chromosome X. Pour éviter une inégalité d'expression génétique, les femelles mammifères inactivent aléatoirement un des deux chromosomes X au cours de l'embryogenèse. Une fois établie, cette inactivation est maintenue de façon stable au cours des divisons cellulaire. **L'inactivation du chromosome X est un modèle de choix pour l'étude des changements d'expression des gènes lors de la différenciation cellulaire.**
L'équipe d'Edith Heard cherche à mieux comprendre comment s'opère le choix entre le chromosome X hérité du père et celui hérité de la mère lors de l'inactivation, puis comment est maintenue et transmise aux cellules filles cette information.
Cette équipe a d'ores et déjà montré chez l'embryon de souris que ce mécanisme est extrêmement dynamique[6]. En l'espace de quelques divisions cellulaires, le chromosome X paternel est inactivé (au stade 4 cellules), puis réactivé dans la masse cellulaire interne qui formera le futur embryon (au stade 64 cellules). Le chromosome X paternel des cellules extra-embryonnaires qui formeront le futur placenta demeure inactif.
Un peu plus tard, l'inactivation au hasard, du chromosome X paternel ou maternel aura lieu dans chaque cellule de l'embryon et sera maintenue au cours des divisions cellulaires. C'est la première fois qu'une reprogrammation épigénétique d'un chromosome entier était mise en évidence à ce stade du développement.
Plus récemment, cette même équipe a découvert qu'une région chromosomique particulière, Xpr (X pairing region), permet l'appariement des deux chromosomes X au cours de la mise en place de l'inactivation aléatoire[7]. Cette région Xpr s'avère critique pour la mise en place d'interactions chromosomiques qui semble impliquée dans le déclenchement du processus d'inactivation.
En rejoignant le pôle Biologie du développement et Cancer de l'Institut Curie, l'équipe d'Edith Heard va donc poursuivre l'étude du mécanisme d'inactivation du chromosome X.

Epigénétique et cancer

Ces travaux sur le maintien des marques épigénétiques éclairent également d'un jour nouveau les processus cellulaires de stabilité de l'expression des gènes. Or, les cellules tumorales se caractérisent par une perturbation importante de la lecture des gènes, en partie due à des modifications épigénétiques.
En collaboration avec les médecins de l'Institut Curie, l'équipe d'Edith Heard cherche à savoir **si des perturbations dans l'inactivation du chromosome X existent dans les cancers, et notamment dans les tumeurs mammaires**. Une première étude issue de cette collaboration a démontré que la perte du gène de prédisposition, BRCA1, n'affecte pas l'inactivité du chromosome X dans les tumeurs du sein[8] contrairement à ce qui avait été proposé. Néanmoins, une instabilité épigénétique du chromosome X inactif reste une possibilité dans certains types de cancer et les études pour explorer ce lien sont en cours.
L'étude de l'inactivation du chromosome X est emblématique de la biologie du développement.
Les moyens mis en œuvre par la cellule pour contrôler l'expression des gènes présents sur le chromosome X doivent être proches des mécanismes de régulation du génome en général, et leur étude devrait permettre de mieux comprendre comment les erreurs dans la lecture des gènes surviennent dans les cellules tumorales.



[6] « Epigenetic Dynamics of Imprinted X Inactivation During Early Mouse Development » I. Okamoto, AP. Otte, C. David Allis, D. Reinberg, E. Heard *Science*, 11 décembre 2003, vol. 303, p.644-649.
[7] « Sensing X Chromosome Pairs Before X Inactivation via a Novel X-Pairing Region of the Xic » S. Augui, G. Filion, S. Huart, E. Nora, M. Guggiari, M. Maresca, A. F. Stewart, E. Heard *Science*, 7 décembre 2007, vol. 318, p. 1632-1636.
[8] « X Inactive-Specific Transcript RNA Coating and Genetic Instability of the X Chromosome in BRCA1 Breast Tumors. » A. Vincent-Salomon, C. Ganem-Elbaz, E. Manie,V. Raynal, X. Sastre-Garau, D. Stoppa-Lyonnet, MH. Stern, E. Heard *Cancer. Res*, 1er juin 2007, vol. 67, p. 5134-5140

La polarité cellulaire chez les drosophiles

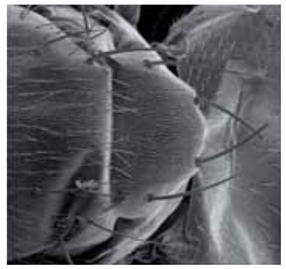
Equipe dirigée par Yohanns Bellaïche, directeur de recherche au CNRS

Yohanns Bellaïche a été chef de l'équipe « Polarité cellulaire chez la drosophile » dans l'UMR 144 CNRS/Institut Curie. Il a reçu en 2002, la médaille de bronze du CNRS, et en 2006, le deuxième prix de la fondation Schlumberger pour l'Éducation et la Recherche. En 2008, Yohanns Bellaïche a été l'un des 300 jeunes chercheurs à travers l'Europe, sur les 9 000 ayant soumis un projet, à être sélectionné par le Conseil européen de la recherche pour recevoir un financement.

La plupart des cellules présentent une asymétrie. Cette irrégularité de forme et de composition contribue à leur fonction. Ainsi dans les tissus épithéliaux, les cellules possèdent une partie dite « en brosse » – la surface apicale[9] – qui optimise la surface d'échange avec l'extérieur. Les cellules doivent donc respecter un sens bien déterminé. **Cette polarité cellulaire permet de gérer le flux d'informations entre l'extérieur et l'intérieur, de contrôler le passage de diverses substances (eau, ions, nutriments…) entre les compartiments et de filtrer les molécules à transporter, par exemple, vers les vaisseaux sanguins.**
Cette polarité assure aussi la diversité cellulaire au cours du développement de l'embryon et de la vie adulte. L'axe de polarité détermine la manière dont la cellule mère se sépare, et si deux cellules filles différentes apparaissent, il s'agit d'une division asymétrique. Dans l'embryon, la division asymétrique donne naissance à des types cellulaires variés qui composent les organes. De même, une cellule souche adulte donne naissance à une cellule spécialisée et à une nouvelle cellule souche assurant la conservation de ce type cellulaire indispensable tout au long de la vie.

Plongée dans la polarité cellulaire

L'équipe de Yohanns Bellaïche s'intéresse aux **mécanismes assurant la polarité des cellules aussi bien pendant les divisions asymétriques que dans les tissus épithéliaux chez les drosophiles**. Leur objectif est bien sûr de décortiquer les mécanismes moléculaires qui sous-tendent la polarisation cellulaire, mais aussi d'analyser ce processus de l'échelle de la molécule unique à l'échelle du tissu afin d'en obtenir une vision intégrée.
Afin de comprendre les mécanismes moléculaires contrôlant la polarité cellulaire, l'équipe utilise la fantastique panoplie d'outils génétiques disponibles dans le modèle d'étude « drosophile ». Ainsi, ils peuvent identifier rapidement et mieux comprendre la fonction de molécules ou d'association de molécules tels que les complexes PAR, le complexe cadhérine/caténine et la voie de signalisation Fz. D'une part, l'équipe de Yohanns Bellaïche a montré que la protéine Ric8 joue un rôle clé dans le positionnement de l'axe de polarité dans les cellules de drosophile[10]. D'autre part, cette équipe a mis en évidence que le complexe exocyste, un transporteur assurant la distribution des protéines vers la membrane cellulaire, est un acteur indispensable au transport de la cadhérine, jusqu'au site de jonction avec la cellule voisine[11]. La cadhérine y retrouve deux autres protéines tout aussi essentielles à la cohésion cellulaire. Ainsi réunies, ces « colles » assurent l'adhésion entre les cellules épithéliales. Leur travail n'est pas achevé et l'équipe va continuer à rechercher les acteurs qui interagissent avec ces complexes et leur fonction précise, mais aussi déterminer leur localisation et les moyens par lesquels ils régulent la polarité.
Pour comprendre les mécanismes de polarisation cellulaire il est essentiel de déterminer comment les molécules se déplacent au sein des cellules. En collaboration avec Maxime Dahan de l'Ecole Normale Supérieure, cette équipe a mis au point une nouvelle technique de microscopie leur permettant de suivre *in vivo* les mouvements d'une molécule unique lors des divisions asymétriques. Ainsi, ils espèrent mieux comprendre quels sont les « chemins » empruntés par les protéines pour passer d'une distribution homogène à une répartition asymétrique et comment s'organisent les divers compartiments cellulaires.



Afin de pouvoir intégrer leurs connaissances des mécanismes de polarisation à l'échelle du tissu, l'équipe a cherché à mieux comprendre l'impact de la polarisation sur la morphogenèse du tissu, les divisions cellulaires, les réarrangements entre cellules et leur mort par apoptose. Pour cela, ils travaillent en étroite collaboration avec Francois Graner et Sébastien Courty, deux physiciens, avec lesquels ils ont pu montrer l'utilité d'un nouvel outil mathématique permettant de décrire et de comprendre les processus morphogenèse épithéliale.
Les travaux de cette équipe feront progresser les connaissances sur les mécanismes contrôlant la répartition des molécules à l'intérieur des cellules, les cascades de protéines assurant la polarité cellulaire, les processus gouvernant la formation des nouveaux organes chez l'embryon et leur morphogenèse à l'âge adulte. Leurs études reposent sur des méthodologies innovantes alliant nouvelles technologies et interdisciplinarité.
Les mécanismes de polarisation cellulaire sont très altérés dans les cellules tumorales qui n'adhèrent plus correctement entre elles ou n'acquièrent plus un type cellulaire différencié au cours des divisions des cellules souches. Ainsi, lorsque des cellules tumorales ne « collent » plus entre elles, elles peuvent se déplacer et envahir d'autres tissus pour former des métastases. L'équipe de Yohanns Bellaïche devrait participer à **élucider le fonctionnement de la cellule saine afin de mieux comprendre l'origine des dérégulations à l'origine des pathologies tumorales**.

[9] La surface apicale des cellules épithéliales est composée d'environ un millier de microvillosités d'une épaisseur de 0,2 µm et d'une longueur de 1 µm, ce qui multiplie par 20 la surface en contact avec l'extérieur.
[10] « Drosophila Ric-8 regulates Galphai cortical localization to promote Galphai-dependent planar orientation of the mitotic spindle during asymmetric cell division. » N. David, C. Martin, M. Segalen, F. Rosenfeld, F. Schweisguth, Y. Bellaïche. *Nat. Cell. Biol.* Novembre 2005, Vol. 7, p. 1083-1090
[11] « Drosophila exocyst components Sec5, Sec6, and Sec15 regulate DE-Cadherin trafficking from recycling endosomes to the plasma membrane. » J. Langevin, M. Morgan, JB. Sibarita, S. Aresta, M. Murthy, T. Schwarz, J. Camonis, Y. Bellaïche. *Dev. Cell.* septembre 2005 Sep, vol. 9, p. 355-376.

Rôle de la chromatine dans le développement de l'embryon de souris

Equipe dirigée par Maria-Elena Torres-Padilla, chargée de recherche à l'Inserm

Après sa thèse à l'Institut Pasteur, Maria-Elena Torres-Padilla a effectué deux post-docs, le premier de 2002 à 2006, dans le laboratoire de Magdalena Zernicka-Goetz au Wellcome Trust CR Institute of Cancer Research and Developmental Biology à l'université de Cambridge (Grande-Bretagne) et le second de 2006 à 2008, dans l'équipe de Laszlo Tora à l'Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (Illkirch, France).

Si toutes les cellules de notre organisme ont le même nombre de gènes, seul un certain nombre d'entre eux est activé dans une cellule donnée. En fonction du type cellulaire, certains gènes sont « verrouillés » afin d'empêcher leur expression. Cette subtilité permet à partir du même patrimoine génétique d'avoir des types cellulaires différents. **Lors des premières étapes du développement d'un embryon, les gènes passent par des états exprimés ou verrouillés en fonction des besoins**, ce qui assure une flexibilité permettant de former un organisme entier comportant de types cellulaires très divers.

Lire ou ne pas lire les gènes

Dans l'ovocyte, les gènes ne sont pas exprimés. Peu après sa fécondation, la cellule œuf doit donner naissance à l'ensemble des tissus et des organes du futur organisme. Cette spécialisation progressive des cellules se fait grâce à un jeu de verrouillage ou de déverrouillage de certains gènes.
Cette capacité à exprimer ou à réprimer le génome n'est pas portée par les gènes, mais par des facteurs épigénétiques. Il peut s'agir de modifications chimiques – fixation de groupements chimiques (méthyl, phosphate, acétyl) sur l'ADN et les histones – ou de l'organisation de l'ADN au cœur de la cellule. La double hélice d'ADN s'enroule dans un premier temps autour de protéines qui facilitent sa compaction, les histones, pour former des nucléosomes qui s'enchaînent comme dans un collier de perles. Ce collier se replie ensuite sur lui-même pour former une fibre, la chromatine.

Maria-Elena Torres-Padilla a montré que les facteurs épigénétiques pouvaient être modulés non seulement par des modifications chimiques des histones mais aussi par la distribution des variants d'histones. Ces histones produits tout au long du cycle cellulaire apportent donc des informations supplémentaires[12].

Chez l'embryon de souris, la première vague d'activation des gènes a lieu au stade 2 cellules. Maria-Elena Torres Padilla a mis en évidence que la protéine TIF1a module cette première phase de transcription pour un panel de gènes[13].

Chez la souris – et les mammifères en général –, les premiers signes de la différenciation cellulaire apparaissent dans le blastocyste : à ce stade du développement coexistent moins d'une centaine de cellules dont les cellules de la masse interne, des cellules souches embryonnaires qui donneront naissance à l'embryon proprement dit, et les cellules du trophectoderme, à l'origine du placenta. Seules les premières sont pluripotentes et donc susceptibles de produire n'importe quel type cellulaire ; les cellules du trophectoderme ont déjà commencé à se spécialiser.

Selon les travaux de Maria-Elena Torres Padilla, c'est une modification chimique sur l'un des histones qui détermine et distingue les cellules de la masse interne des cellules du trophectoderme[14]. Elle a ainsi découvert la marque épigénétique la plus précoce participant au développement des cellules pluripotentes de la masse interne.

Puis progressivement, les cellules souches embryonnaires se multiplient, « verrouillent » ou « déverrouillent » certains gènes, en répriment d'autres, acquièrent des propriétés spécifiques et migrent au sein de l'embryon pour former les différents tissus et organes.

L'équipe de Maria-Elena Torres Padilla va continuer à **explorer les premières étapes de la différenciation cellulaire dans l'embryon**. Ce mécanisme essentiel au bon développement du futur organisme repose sur la plasticité de la chromatine. Mais comment se mettent en place ces marques épigénétiques au tout début du développement et quelles sont les molécules participant au remodelage lors du verrouillage et déverrouillage des gènes restent des questions à élucider. Ces recherches apporteront de nouvelles connaissances sur les cellules souches, leur origine et leur fonctionnement.

Développement des cellules germinales : de la cellule souche à l'œuf chez la drosophile et le poisson zèbre

Equipe dirigée par Jean-René Huynh, chargé de recherche au CNRS

Jean-René Huynh a été chercheur dans l'équipe « Biologie du développement » de Jean-Antoine Lepesant dans l'UMR 7592 CNRS/Université Paris 6 et Paris 7 à l'Institut Jacques Monod. En 2007, Jean-René Huynh a reçu la médaille de bronze du CNRS.

Les cellules de la lignée germinale jouent un rôle fondamental pour la survie d'une espèce puisqu'elles sont les seules cellules à être transmises d'une génération à l'autre. Leur importance ne s'arrête cependant pas à la transmission de l'information génétique contenu dans le noyau des gamètes mâles et femelles. En effet, dans le cytoplasme de la cellule œuf (gamète femelle), la mère transmet également des informations cruciales au bon développement du futur organisme.

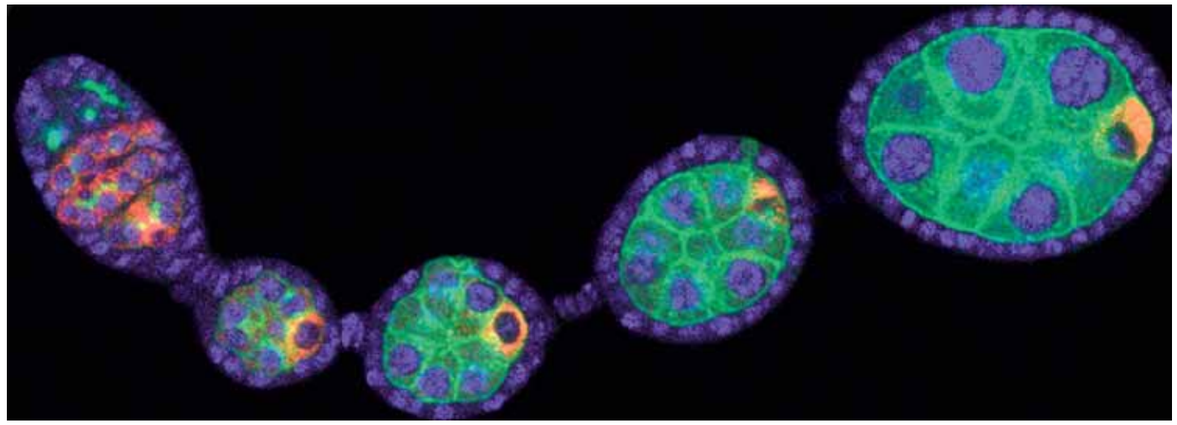
L'équipe de Jean-René Huynh s'intéresse à **la formation de la cellule œuf en étudiant les différentes étapes de l'ovogenèse allant de la cellule souche germinale à l'œuf mature**.

Comment à partir de la cellule œuf se développe un organisme complexe composé d'organes et de tissus, aussi différent que le cerveau, les yeux… Non seulement la cellule initiale se multiplie pour donner naissance aux milliards de cellules qui composent un organisme, mais ces cellules doivent acquérir des identités différentes et s'organiser dans l'espace pour que s'édifie l'embryon.

De l'importance de la polarité

Cette diversité cellulaire rime avec polarité. Ce mécanisme permet de créer deux cellules distinctes à partir d'une cellule mère. Il est indispensable à tous les stades de la vie. Car chez l'adulte aussi, les cellules souches doivent pouvoir se scinder en une cellule spécialisée, chargée de renouveler le tissu concerné, et une nouvelle souche assurant le maintien du stock.

Et quand la polarité cellulaire est déréglée dans une cellule,



les conséquences peuvent être extrêmement fâcheuses. Les liens entre polarité cellulaire et transformation tumorale se resserrent de plus en plus. Plusieurs gènes identifiés comme suppresseur de tumeur ont été impliqués dans le maintien de la polarité et réciproquement. **La perte de polarité précèderait en outre la perte d'adhésion entre les cellules tumorales et donc le risque d'invasion tumorale.**

Chez de nombreux invertébrés et vertébrés, la cellule œuf possède déjà une polarité. C'est notamment le cas de la drosophile où les axes de développement – antéro-postérieur et dorso-ventral – de l'embryon sont présentes dans l'œuf. L'équipe de Jean-René Huynh étudie la mise en place de cette polarité pendant l'ovogenèse chez la drosophile.

Les premières étapes de la maturation du futur œuf, l'ovocyte, se passent dans le germarium. Tout d'abord une cellule souche se divise pour donner une nouvelle cellule souche et un cystoblaste ; puis ce dernier se divise, mais de manière incomplète, et ainsi de suite jusqu'à ce que 16 cellules soient reliées entre elles par des ponts et forment un cyste. L'ensemble de ces divisons est régi par une structure, le fusome : le cyste ainsi créé possède donc une symétrie. C'est au sein de ces 16 cellules que se trouvent l'ovocyte, qui, une fois fécondée, donnera naissance à la cellule œuf. Les autres cellules serviront à former les cellules nourricières.

Le premier signe de polarité de l'ovocyte apparaît « en fin de parcours » de l'ovocyte dans le germarium. Jean-René Huynh a montré que cette étape cruciale pour le devenir de l'embryon était gouvernée par les gènes PAR[15].

Ensuite, le follicule entoure l'ovocyte et les cellules nourricières pour former la chambre de l'œuf. L'ovocyte se positionne toujours au pôle postérieur de cette sphère en réponse à une répartition hétérogène de la molécule d'adhésion, E-Cadhérine. L'équipe de Jean-René Huynh a montré que cette répartition de l'E-cadhérine était régulée par le gène Talin[16] .

Pour continuer à élucider la mise en place de ce premier – et essentiel – axe de polarité dans l'ovocyte de drosophile, l'équipe de Jean-René Huynh développe un système qui permettra d'observer *in vitro* les différents compartiments du germanium mis en culture, ce qui serait une première. Parallèlement, les chercheurs mettent au point **de nouveaux outils pour suivre par microscopie confocale plusieurs protéines *in vivo* dans le germarium**. Ajoutées à ces approches, les techniques de biologie moléculaire et de génétique, et c'est un formidable voyage au cœur des premières étapes du développement de la cellule œuf de mouche qui sera proposé. Ces travaux devraient permettre de mieux comprendre comment l'ovocyte est sélectionné parmi un groupe de 16 cellules germinales partageant le même cytoplasme, et comment, ensuite, il devient polarisé puis se positionne au pôle postérieur du follicule.

L'étude de ces toutes premières étapes de l'ovogenèse de drosophile devrait permettre de découvrir de nouveaux gènes participant à la mise en place de la polarité cellulaire. Ensuite, le rôle de ces gènes dans la transformation des cellules en cellules tumorales pourra être étudié.

[12] « Dynamic distribution of the replacement histone variant H3.3 in the mouse oocyte and preimplantation embryos. » ME. Torres-Padilla, AJ. Bannister, PJ. Hurd, T. Kouzarides, M. Zernicka-Goetz. *Int. J. Dev. Biol.* 2006, vol. 50(5), P. 455-461.

[13] « Role of TIF1alpha as a modulator of embryonic transcription in the mouse zygote. » ME. Torres-Padilla, M. Zernicka-Goetz. *J. Cell. Biol.* 31 juillet 2006, vol. 174, o. 329-338.

[14] « Histone arginine methylation regulates pluripotency in the early mouse embryo. » ME. Torres-Padilla, DE. Parfitt, T. Kouzarides, M. Zernicka-Goetz. *Nature*. 11 Janvier 2007, vol. 445(7124), p. 214-218.

[15] « Bazooka and PAR-6 are required with PAR-1 for the maintenance of oocyte fate in Drosophila. » JR. Huynh, M. Petronczki, JA. Knoblich, D. St Johnston. *Curr. Biol.* 5 juin 2001, vol. 11, p. 901-906.
« PAR-1 is required for the maintenance of oocyte fate in Drosophila. » JR. Huynh, JM. Shulman, R. Benton, D. St Johnston. *Development*. avril 2001 Apr, vol. 128, p. 1201-1209.

[16] « Integrin-independent repression of cadherin transcription by talin during axis formation in Drosophila ». IE. Bécam, G. Tanentzapf, JA. Lepesant, NH. Brown, JR. Huynh. *Nat. Cell. Biol.* Mai 2005, vol. 7, p. 510-516.

Des disciplines transversales réunies dans le nouveau pôle

L'essor de la bioinformatique

Depuis janvier 2008, l'équipe des bioinformaticiens dirigée par **Emmanuel Barillot** est devenue **l'unité « Cancer et génome : bioinformatique, biostatistiques et épidémiologie d'un système complexe »** associant l'Inserm, l'Ecole des Mines et l'Institut Curie. Cette unité regroupe, en plus du groupe d'Emmanuel Barillot, l'équipe de biostatisticiens de Bernard Asselain, l'équipe d'épidémiologistes de Nadine Andrieu, et le groupe de bioinformaticiens de Jean-Philippe Vert. Cette réorganisation, ajoutée à l'installation dans les nouveaux locaux du bâtiment de biologie du développement, va permettre à cette thématique, alliée indispensable de la biologie du 21e siècle, de poursuivre son essor au sein de l'Institut.

Une approche mathématique de la biologie

Historiquement, le service de Bioinformatique s'est développé autour d'une plate-forme dont le rôle est de concevoir et mettre en œuvre les outils mathématiques et informatiques nécessaires à l'analyse des données biologiques et cliniques. La bioinformatique répondait à l'accroissement considérable des volumes de données de biologie générées depuis le séquençage du génome. En effet, pour être exploité utilement, l'ensemble des résultats devait être analysé, comparé et archivé, ce qui nécessitait d'effectuer des milliards de calculs, d'où le recours aux compétences d'ingénieurs, de physiciens, de mathématiciens et de statisticiens, regroupés sous le nom de bioinformaticiens.

Désormais, parallèlement à la plate-forme de bioinformatique, l'unité développe ses propres sujets de recherche avec comme mission **de mettre au point des modèles mathématiques des tumeurs pour mieux comprendre leur progression et améliorer la prise en charge thérapeutique des patients atteints de cancer**. La bioinformatique est devenue une discipline à part entière, porteuses de nombreux espoirs pour éclairer des pans d'ombre de la biologie. Les deux dernières décennies ont été marquées en biologie par le développement de nouveaux modes d'analyse et de collecte de données qui permettent d'étudier de nouveaux aspects de la cellule normale ou tumorale, cœur névralgique de nombreux réseaux, plus complexes les uns que les autres, au sein desquels interagissent gènes et protéines. La bioinformatique doit permettre **d'extraire les informations pertinentes et de collecter les données exploitables dans cet imbroglio cellulaire**. Avec l'étroite collaboration des médecins et des biologistes, la bioinformatique intègre les données biologiques complexes et rend ainsi utilisables en pratique les technologies de pointe de la recherche. Concrètement cette discipline consiste à :

- **rassembler des informations biologiques et médicales** pertinentes en bases de données, qui constituent le socle de toute recherche biologique ou clinique.
- **développer des modèles mathématiques d'analyse** de ces données, en particulier pour comprendre comment les complexes réseaux d'interactions moléculaires expliquent la progression tumorale, et peuvent être contrôlés afin de stopper cette progression. On parle de biologie des systèmes du cancer.
- **mettre au point des outils statistiques** reliant profil génétique et cancer, qu'il s'agisse d'établir le risque de développer une tumeur ou de proposer des méthodes pronostiques ou diagnostiques aux cliniciens.

L'une des contributions les plus attendues de la bioinformatique concerne en effet l'établissement de la carte d'identité des tumeurs qui devraient avoir un impact majeur sur le diagnostic et le traitement des cancers.

Cette nouvelle unité est l'un des piliers du continuum entre la recherche fondamentale et la recherche appliquée, et à ce titre contribue à l'amélioration du diagnostic et du traitement des cancers.

Le renouveau des protéines

L'installation de la **plate-forme de Spectrométrie de masse-Protéomique** dirigée par **Damarys Loew** dans le bâtiment de biologie du développement va lui permettre d'acquérir une nouvelle dimension tant en termes d'espace que de technologie.

Ouverte en 2001, cette plate-forme a permis à l'Institut Curie d'entrer de plein pied dans **l'ère de la post-génomique**. Après le séquençage du génome humain, l'heure était à l'**analyse du produit des gènes, les protéines**. Or, un même gène peut détenir l'information utile à la fabrication de plusieurs protéines qui peuvent être fort similaires ou montrer des fonctionnalités très variées ; ces protéines peuvent se recombiner entre elles pour remplir leur fonction. Ces profils protéiques devraient révolutionner la perception du fonctionnement normal ou pathologique des cellules. L'analyse des protéines et des complexes de protéines occupent donc une place importante et exige des moyens humains et technologiques conséquents.

Le déménagement de la plate-forme de protéomique de l'Institut Curie s'accompagne de l'acquisition d'un spectromètre de masse, technologie de base à l'étude des protéines, de toute dernière génération.

Cette plate-forme aide les biologistes à identifier et à caractériser les protéines d'intérêts ainsi que les modifications post-traductionnelles. En s'étoffant, la plate-forme devrait apporter des réponses plus adaptées aux demandes des chercheurs de l'Institut Curie et des organismes de recherche voisins. Les protéines et surtout les complexes protéiques seront identifiés de plus en plus rapidement, ce qui constitue un gain de temps appréciable et permettra aux chercheurs de se focaliser ensuite sur l'étude de leur fonction et de leur mode d'action. A la clé, ce sont les mécanismes de fonctionnement intime des cellules normales et cancéreuses qui devraient peu à peu se dévoiler.

Une plate-forme à la pointe de la technologie

Parallèlement à cette installation, la plate-forme de Spectrométrie de masse-Protéomique en profite pour se renouveler technologiquement. Les deux spectromètres de masse dont elle disposait jusqu'à présent, seront remplacés par des modèles de nouvelle génération plus sensibles, très automatisés et d'autant plus efficaces.

Par ailleurs, la plate-forme va se doter d'un spectromètre de masse dernière génération. En effet, les demandes exprimées par les différentes équipes de l'Institut Curie ont évolué, soit du fait que les constituants majoritaires des complexes ont été identifiés et que des partenaires moins nombreux sont désormais recherchés, soit parce que l'apparition de nouvelles possibilités techniques a fait naître aussi de nouvelles exigences.

En acquérant le spectromètre de masse le plus performant actuellement disponible, la plate-forme va pouvoir répondre aux besoins des chercheurs qu'il s'agisse d'identifier des composés minoritaires, de quantifier sans marquage préalable des protéines, de repérer des modifications post-traductionnelles dans les protéines (notamment la phosphorylation), ou de repérer des liaisons covalentes.

Les protéines n'ont qu'à bien se tenir…

Financement : l'association de ressources privées et publiques

Construction et équipements

Le coût total de l'implantation de ce nouveau pôle est de **26 M€, soit 19 M€ pour la construction et 7 M€ pour son équipement initial**.
Ce projet a été pris en charge par l'Institut Curie sur un terrain mis à disposition par l'université Pierre et Marie Curie.

Il a été rendu possible grâce au **soutien marqué du ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche qui a permis de réunir 11,5 M€** d'une part, et aux **subventions des partenaires** de recherche (CNRS, INCa, Inserm) à hauteur de 2 M€ d'autre part. Et c'est grâce à la **générosité publique** que l'Institut Curie a pu compléter la construction de ce pôle, pour près de **12 M€**.

Fonctionnement

En année pleine, le coût de fonctionnement du pôle est estimé à **9 M€**. Il sera assuré par l'Institut Curie avec le soutien du ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, et en partenariat avec le CNRS et l'Inserm.

Les étapes majeures de la création du pôle Biologie du développement et Cancer

1998
Début de la réflexion des Prs Daniel Louvard et Spyros Artavanis-Tsakonas sur l'importance de la biologie du développement en cancérologie.

6 mars 2002
Soutien du conseil scientifique au projet du Pr Daniel Louvard de compléter le Centre de Recherche par un pôle Biologie du développement et Cancer.

4 décembre 2002
Accord du Conseil d'administration.

8 octobre 2003
Attribution du marché de Maîtrise d'œuvre.
Choix du cabinet d'architecte Aia.
Le verre et la pierre ont été retenus pour constituer les façades de l'édifice afin d'associer la tradition du campus et la modernité de la recherche.

6 décembre 2004
Obtention du permis de construire.

8 février 2005
Début des fouilles archéologiques.

25 octobre 2005
Signature du bail à construction entre l'université Pierre et Marie Curie et l'Institut Curie (sous condition suspensive).

19 janvier 2006
Icade est choisi comme assistant de Maîtrise d'ouvrage.

15 juin 2006
Lancement de l'appel d'offre international pour le recrutement des équipes de recherche.

30 juin 2006
Fin des fouilles archéologiques sur le site du futur bâtiment. Ces fouilles ont permis de mettre au jour un nouveau pan de l'histoire de Lutèce : un des premiers quartiers d'habitations de la ville antique. (voir annexe)

7-8 décembre 2006
Premier congrès international sur « Biologie du Développement et Cancer » à l'Institut Curie.

Juillet 2007
Fin du gros œuvre.

Fin 2007
Recrutement des premiers chefs d'équipes.

11 juillet 2008
Livraison du bâtiment.

Eté 2008
Equipements du bâtiment et installation des premières équipes.

Octobre 2008
Inauguration du bâtiment constitué de l'unité « Biologie et génétique du développement » mixte entre l'Institut Curie, le CNRS et l'Inserm, de l'unité « Cancer et génome : bioinformatique, biostatistiques et épidémiologie d'un système complexe » associant l'Institut Curie, l'Inserm, et l'Ecole des Mines et la plate-forme de Protéomique.

13 et 14 octobre 2008
Colloque inaugural « Génétique et biologie du développement : les fondamentaux du cancer ».

L'Institut Curie présente
Génétique et Biologie du Développement : les fondamentaux du cancer
PARIS 13 & 14 octobre 2008
Developmental Biology and Genetics: Bridges to cancer
13 & 14 octobre 2008
colloque inaugural
institutCurie

Annexe

Quand progrès riment avec histoire : un quartier de la Lutèce romaine découvert

Les fouilles préventives effectuées sur le site du futur bâtiment de Biologie du développement et Cancer ont permis de mettre au jour un nouveau pan de l'histoire de Lutèce : un des premiers quartiers d'habitations de la ville antique.
Les monuments de Lutèce s'étagent sur le versant nord de la Montagne Sainte-Geneviève avec, en haut, le forum (rue Soufflot) et ses thermes (rue Gay-Lussac), puis le théâtre (rue Racine), les thermes du Collège de France (rue des Écoles), plus bas les thermes de Cluny (boulevard Saint-Germain), enfin plus à l'est, l'amphithéâtre (rue Monge). En revanche, au sud, le sommet du plateau est exclusivement occupé par des maisons.

Une rue datant de l'empereur Auguste

Les fouilles sur les fondations du futur bâtiment de Biologie du développement et Cancer ont révélé l'existence d'une rue romaine que l'on peut dater du règne d'Auguste (27 av. notre ère - 14 ap.). Sa création est précédée par une petite installation pionnière, toujours sous le règne d'Auguste, destinée sans doute à préparer le terrain avant la fondation de la ville romaine. L'un des objectifs de cette recherche est d'affiner la datation de cette toute première installation. Large de 6 m, la rue était bordée dès l'origine par des fossés. Par la suite elle a connu toute une série de recharges jusqu'à son abandon au IIIe siècle.
Légèrement bombée, elle est constituée de cailloutis ou d'empierrements. Les aménagements successifs se traduisent aussi par la constitution de caniveaux et de trottoirs. Le long de cette rue, des maisons sont constamment reconstruites sur la même orientation, dans le respect des parcelles d'origine, mais avec des dispositions internes différentes. Les premières maisons sont constituées de murs en torchis armés par un clayonnage de bois et reposant sur des poutres sablières.
Les sols sont en terre battue. La fouille devrait permettre de mieux connaître et de mieux dater ces premiers états architecturaux privés.
À partir du deuxième tiers du Ier siècle de notre ère, l'usage de la maçonnerie se généralise progressivement. Au IIe siècle, des états plus sophistiqués apparaissent, notamment des éléments de thermes privés avec dallages et système de chauffage par le sol (hypocauste). Des éléments de peintures murales généralement effondrés sont également présents.

L'abandon du quartier au IIIe siècle

Dans le courant du IIIe siècle, ce quartier est progressivement abandonné, les moellons des maçonneries sont en partie récupérés, ne laissant souvent aux archéologues que des « fantômes » de murs, des sols et des objets de la vie quotidienne. L'occupation se cantonne alors autour des pôles monumentaux puis dans l'île de la Cité, protégée à partir du IVe siècle par un rempart.
Ce vaste mouvement de recul de la ville est observable dans toute la Gaule. Il faudra attendre quatorze siècles et l'installation du couvent de la Visitation pour que la ville reconquière véritablement le terrain perdu.

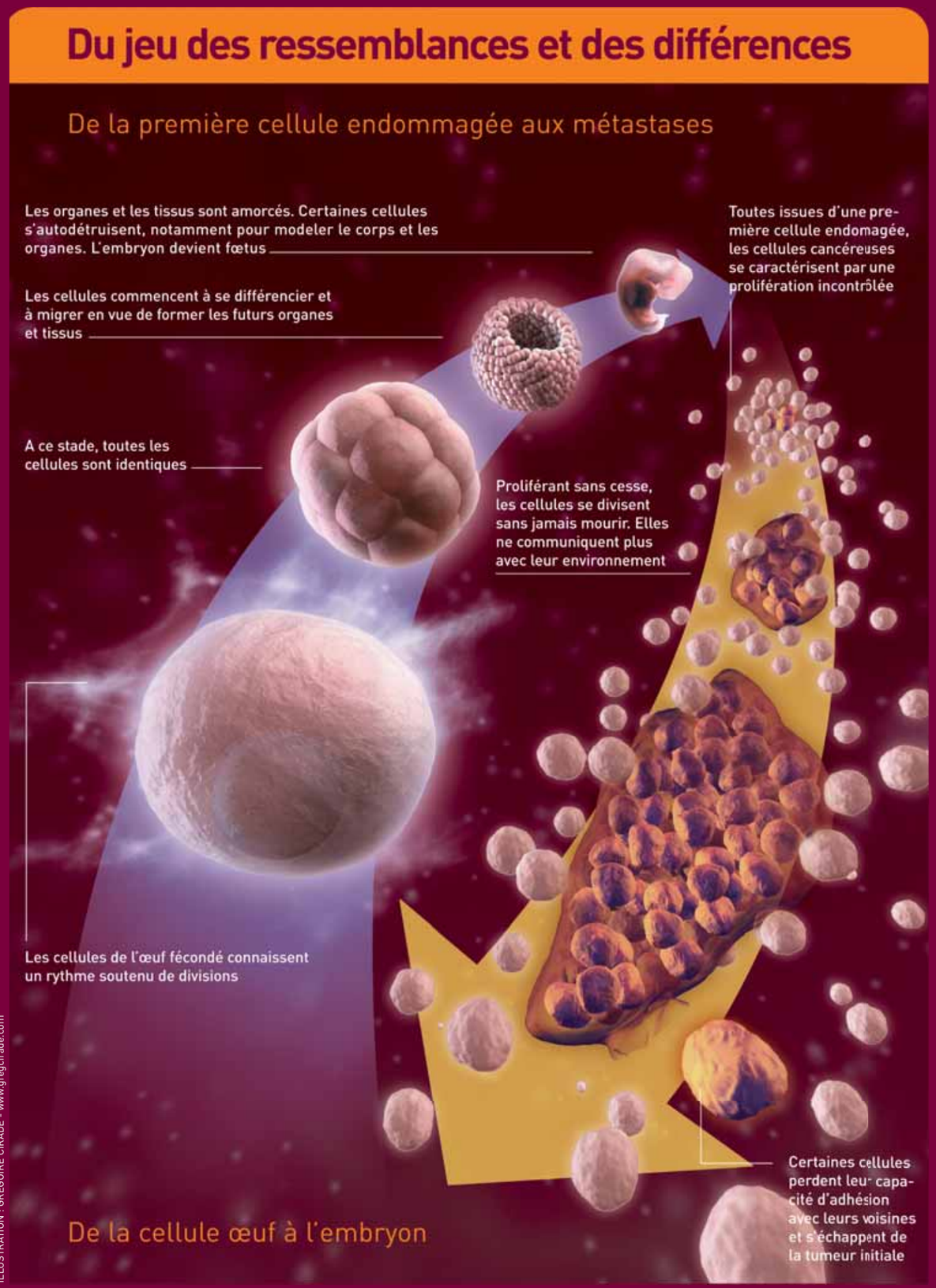

Du jeu des ressemblances et des différences
De la première cellule endommagée aux métastases
Les organes et les tissus sont amorcés. Certaines cellules s'autodétruisent, notamment pour modeler le corps et les organes. L'embryon devient fœtus
Les cellules commencent à se différencier et à migrer en vue de former les futurs organes et tissus
A ce stade, toutes les cellules sont identiques
Toutes issues d'une première cellule endomagée, les cellules cancéreuses se caractérisent par une prolifération incontrôlée
Proliférant sans cesse, les cellules se divisent sans jamais mourir. Elles ne communiquent plus avec leur environnement
Les cellules de l'œuf fécondé connaissent un rythme soutenu de divisions
Certaines cellules perdent leur capacité d'adhésion avec leurs voisines et s'échappent de la tumeur initiale
De la cellule œuf à l'embryon

ILLUSTRATION : GRÉGOIRE CIRADE - www.gregcirade.com

OUVERTURE DU PÔLE BIOLOGIE DU DÉVELOPPEMENT ET CANCER

Contacts presse

Céline Giustranti
celine.giustranti@curie.fr
Tél. **01 56 24 55 24**

Catherine Goupillon-Senghor
catherine.goupillon-senghor@curie.fr
Tél. **01 56 54 55 23**

Cécile Charré
cecile.charre@curie.fr
Tél. **01 56 24 55 26**

Images libres de droit, disponibles sur http://phototheque.curie.fr

Photographies Noak/Le Bar Floréal - G. Mirey - M. Balakireva - Pedro Lombardi - Jean-Bernard Chabrier - Daniel Louvard - Alexandre Lescure - Ariane Dimitrov – Thomas Pietri – Cécile Charré/ Institut Curie - Marie Bréau/Institut Curie – National Institute for Medical Research - architectes ingénieurs associés
Infographie (page 27) Grégoire Cirade - www.gregcirade.com
Mosaïque, embryon de poulet, réalisée par Nelly Vandel, 1958
Rédaction Catherine Goupillon et Céline Giustranti
Conception graphique Dominique Hamot
Impresssion tcgraphite

institutCurie
Ensemble, prenons le cancer de vitesse.